Campus illustré

COMPLÉMENTS EN LIGNE
Simulateur informatique et banque d'images

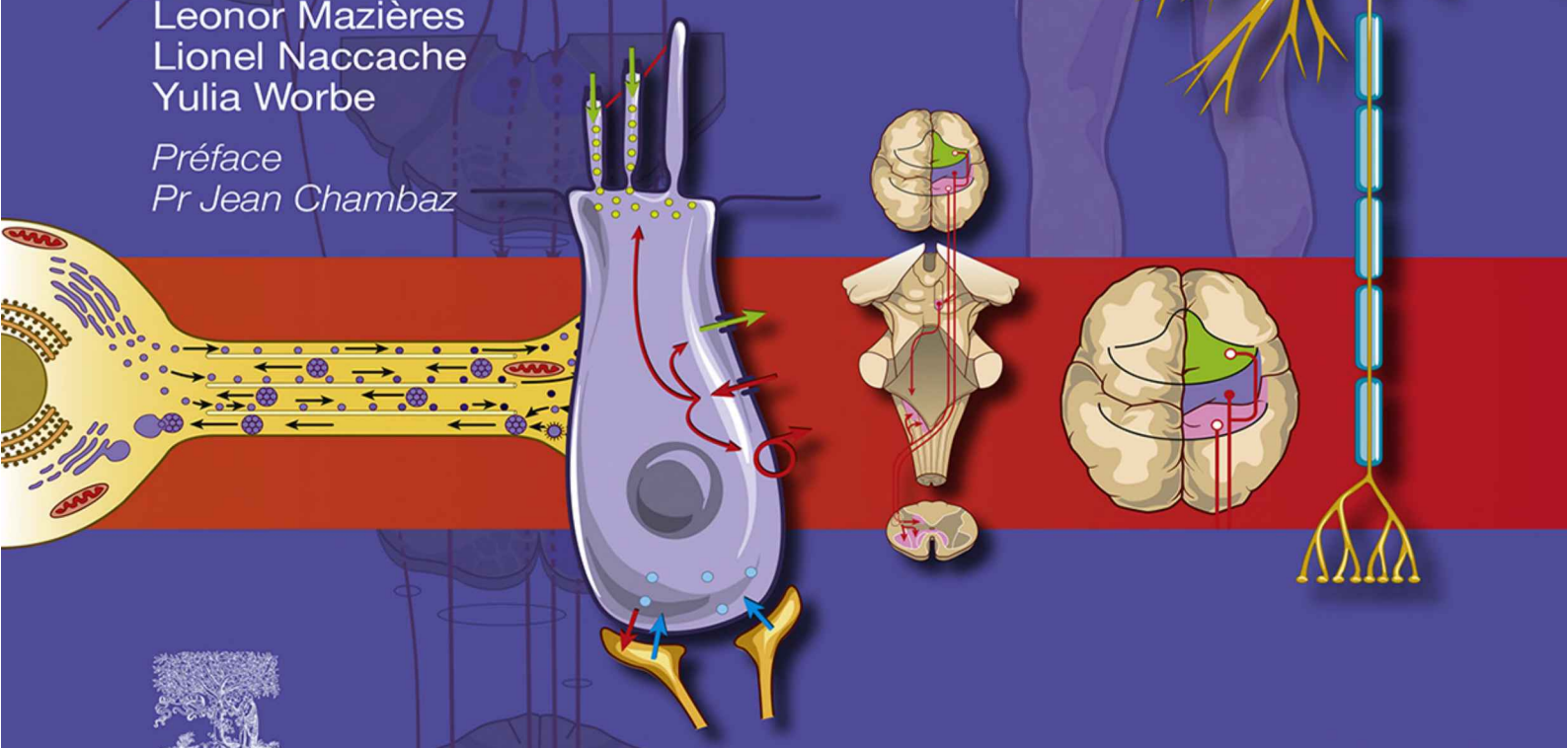
Neurophysiologie

De la physiologie à l'exploration fonctionnelle

3e édition

Jean-François Vibert
Jean-Claude Willer
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Isabelle Arnulf
Pauline Dodet
Gilles Huberfeld
Leonor Mazières
Lionel Naccache
Yulia Worbe

Préface
Pr Jean Chambaz



ELSEVIER

Elsevier Masson

Neurophysiologie

De la physiologie à l'exploration fonctionnelle – avec simulateur informatique

Chez le même éditeur

Atlas d'anatomie humaine. Netter's Atlas of Human Anatomy, par F. Netter, 2019, 672 pages.

Les troubles du sommeil, par Y. Dauvilliers, 2019, 456 pages.

Neuroanatomie descriptive. Cours, atlas pratique et clés pour l'imagerie médicale, par J.-M. Le Minor et J.-P. Dillenseger, 2019, 304 pages.

Gray's Anatomie - Les fondamentaux, par R. L. Drake, 2018, 648 pages.

Gray's Atlas d'anatomie humaine, par R. L. Drake, 2017, 648 pages.

Atlas interactif de neuroanatomie clinique. Atlas photographique + Compléments interactifs, par L. Thines et F. Lemarchand, 2016, 168 pages.

Gray's Anatomie pour les étudiants, par R. L. Drake, 2015, 1128 pages.

Mémofiches Anatomie Netter – Tête et cou, par J. T. Hansen, 2015, 188 pages.

Campus illustré

Neurophysiologie

De la physiologie à l'exploration fonctionnelle – avec simulateur informatique

3e édition

Initiateur et coordinateur

Jean-François Vibert

Coordinateur

Jean-Claude Willer

Avec la collaboration de

Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Isabelle Arnulf
Pauline Dodet
Gilles Huberfeld
Leonor Mazières
Lionel Naccache
Yulia Worbe

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Neurophysiologie, 3e édition, de Jean-François Vibert et Jean-Claude Willer.

© 2019, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-76376-2

e-ISBN : 978-2-294-76456-1

Tous droits réservés.

Les figures 8.3, 17.6, 21.10, 24.1 et 27.1 ont été réalisées par Carole Fumat.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

DANGER

LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Table des matières

Liste des auteurs VIII
Abréviations X
Préface XIII
Préface à la deuxième édition XIV
Préface à la première édition XV
Compléments en ligne XVI

Prologue L'organisation générale du système nerveux 1
Jean-François Vibert
Terminologie en neurophysiologie 1
Organisation du système nerveux 2
Anatomie fonctionnelle 3

1 Neurones

1 Les neurones et les cellules gliales 7
Gilles Huberfeld
Les neurones 7
Les cellules gliales 12

2 Le fonctionnement du neurone 15
Jean-François Vibert
Potentiel de repos 15
Potentiels postsynaptiques 18
Potentiel d'action 19
Enregistrement de l'activité électrique des neurones 26
Exploration fonctionnelle des vitesses de conduction nerveuse chez l'homme 26

3 Les synapses du système nerveux central 29
Gilles Huberfeld
Le complexe synaptique comprend trois parties 30
Les neurotransmetteurs : synthèse et libération 34
Les récepteurs canaux : la neurotransmission 35
Plasticité synaptique 38
Les récepteurs couplés aux protéines G : la neuromodulation 39
Inhibition présynaptique 39
Synapses électrotoniques : les jonctions *gap* 40

4 Les circuits et réseaux de neurones, codage neuronal, bruit 41
Jean-François Vibert
Principe général de convergence-divergence 41
Circuits de neurones élémentaires 42
Grands réseaux de neurones 43
Codage neuronal 44
Rôle du bruit 47

2 Régulations endogènes

5 Le liquide céphalorachidien 51
Jean-François Vibert
Rappel anatomique 51
Composition du liquide céphalorachidien 51
Production du liquide céphalorachidien 52
Circulation du liquide céphalorachidien 54
Pression du liquide céphalorachidien 55
Rôle du liquide céphalorachidien 55
Barrières méningées 55
Exploration du liquide céphalorachidien 56

6 Le débit sanguin cérébral 59
Jean-François Vibert
Rappel anatomique 59
Débit sanguin cérébral 59
Déterminants du débit sanguin cérébral 61
Régulation du débit sanguin cérébral 62
Méthodes de mesure et exploration du débit sanguin cérébral 63
Variations physiologiques 64

7 Le contrôle de l'homéostasie 65
Jean-François Vibert
Rappel anatomique 65
Rôle de l'hypothalamus 65
Neurohormones hypothalamiques pour l'hypophyse antérieure 67
Autres neurohormones hypothalamiques 68
Contrôle du poids et de la faim 69
Contrôle de la soif 70
Contrôle de la température corporelle 71

8 Le système nerveux végétatif ou « autonome » 75
Leonor Mazières
Le système nerveux autonome (SNA) innerve les organes viscéraux 75
Pour le médecin, connaître la physiologie du SNA est important à plusieurs égards 75
Cibles et organes effecteurs du SNA 76
Structure de la voie efférente 76
Rôle des ganglions 76
Les deux systèmes qui composent le SNA 76
Principaux transmetteurs 77
Principaux récepteurs 78
Transmission 79

Effecteurs viscéraux : autonomie et contrôles 79
Contrôle central des efférences autonomes 79
Distribution et effets des innervations sympathique et parasympathique 80
Explorations fonctionnelles du SNA 84

3 Systèmes sensoriels

9 La somesthésie 89
Jean-Claude Willer
Généralités 89
Définitions 89
Récepteurs 90
Nerf périphérique 92
Étage médullaire 93
Voies ascendantes 93
Système thalamocortical 95
Examen clinique de la sensibilité 96
Explorations fonctionnelles 99

10 La douleur – la nociception 103
Jean-Claude Willer
Introduction et définition 103
Stimulations nociceptives et perception de douleur 104
Douleurs et réactions 104
Mécanismes périphériques impliqués dans la nociception 105
Médiateurs de l'inflammation 110
Peptides 113
Effets à court terme des agents inflammatoires 113
Effets à long terme des agents inflammatoires 114
Mécanismes spinaux impliqués dans la nociception 114
Activités réflexes ou transfert spinal 119
Transfert vers l'encéphale 120
Mécanismes cérébraux impliqués dans la nociception 122
Mécanismes de contrôle de l'activité des neurones spinaux impliqués dans la nociception 123
Insensibilité congénitale à la douleur 127
Évaluation clinique de la douleur 129

11 Le système auditif 131
Jean-François Vibert
Stimulus sonore 131
Organe de l'audition 131
Oreille externe et oreille moyenne 132
Oreille interne 132
Voies auditives 138
Cortex auditif 139
Fonctions non auditives du système auditif 140
Explorations fonctionnelles 141

12 Le système vestibulaire 145
Jean-François Vibert
Vestibule et cellules ciliées 145
Efférences du système vestibulaire 147
Régulation des mouvements oculaires 148
Régulation du tonus musculaire et de la posture 150
Régulation de l'activité du vague 150

13 Le système visuel 153
Jean-François Vibert
Stimulus lumineux 153
Œil 153
Optique oculaire 154
Rétine 155
Voies visuelles 163
Cortex visuel 164
Vision des couleurs 169
Traitement des informations visuelles 170
Le regard 172
Fonctions non visuelles du système visuel 173
Explorations fonctionnelles de la vision 174

14 Le système gustatif 179
Jean-François Vibert
Rôle du goût 179
Stimulus 179
Organe du goût 179
Papilles et bourgeons du goût 180
Transduction 181
Récepteurs 182
Codage de l'information 182
Voies et centres gustatifs 183
Modification du goût 183
Le goût est peu dissociable de l'odorat 183
Exploration des troubles du goût 184

15 Le système olfactif 185
Jean-François Vibert
Rôle de l'olfaction 185
Récepteur olfactif 185
Bulbe olfactif 188
Voies olfactives centrales 189
Variations physiologiques de l'olfaction 189
Fonctions non olfactives de l'olfaction 190
Exploration de la fonction olfactive 191

4 Système moteur

16 La motricité 195
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
La complémentarité système moteur-système sensoriel 195
Le motoneurone spinal, voie finale commune de la motricité 195
Les quatre niveaux de contrôle de la motricité 197

17 Les réflexes spinaux 199
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Description des circuits réflexes spinaux 199
Réflexe de flexion et d'extension croisée 200
Réflexe myotatique 200
Coordination des afférences spinales segmentaires au niveau du motoneurone α 204

18 Le contrôle de la posture par le tronc cérébral et le vestibule 207
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Posture, tonus et système moteur descendant médial 207
Mise en évidence du contrôle de la moelle par le tronc cérébral – rigidité de décérébration 207
Les deux systèmes réticulaires descendants 208
Régulation du tonus musculaire et de la posture par le vestibule 210

19 La locomotion 211
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Activités motrices rythmiques 211
Cycle locomoteur 211
Le générateur central spinal de la marche 212
Contrôle du générateur central spinal de la marche 213

20 La motricité volontaire 217
Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Mise en évidence des aires corticomotrices 217
Aire motrice primaire 217
Faisceau corticospinal 218
Autres aires corticales impliquées dans le mouvement volontaire 219

21 Le contrôle de la motricité volontaire par le cervelet et les ganglions de la base 223
Emmanuelle Apartis-Bourdieu, Yulia Worbe
Cervelet 223
Les ganglions de la base 229

5 Dynamique des activités cérébrales

22 Exploration de la dynamique cérébrale : l'électroencéphalographie 235
Gilles Huberfeld
Introduction – place de l'EEG au sein des diverses explorations cérébrales 235
Électrogenèse corticale : quelle activité cérébrale est recueillie par l'EEG ? 236
Techniques d'enregistrement de l'EEG 239
Quelques grands principes d'interprétation de l'EEG 241
EEG normal 243
Indications principales de l'EEG 245
La neurophysiologie pour traiter : le neurofeedback . . . 246

23 Le sommeil 249
Pauline Dodet, Isabelle Arnulf
Introduction 249
Comment est enregistré le sommeil ? 249
Les stades du sommeil 249
Hypnogramme 251
Variations du sommeil selon l'âge 252
Modifications physiologiques au cours du sommeil . . . 252
Régulation homéostasique du sommeil 253
Régulation circadienne du sommeil 253
Mécanismes neuraux du sommeil 255
Fonctions du sommeil 258
Conclusion 258

6 Fonctions supérieures

24 Neurophysiologie de la conscience 261
Lionel Naccache
Introduction 261
Neurophysiologie de l'état conscient 261
Neurophysiologie de l'accès conscient 263
Applications cliniques 265
Conclusion 265

25 Le langage 267
Yulia Worbe
Découverte des aires du langage dans le cerveau 267
Les différents types d'aphasie 268
Les voies dorsale et ventrale du langage 269
Hémisphères cérébraux et langage 269
Le cerveau bilingue 270

26 La mémoire 271
Yulia Worbe
Mémoire et processus liés à la mémoire 271
Les différentes catégories de la mémoire 271
Structures cérébrales et effet de leur dysfonctionnement sur les processus mnésiques 272
Les mécanismes de la mémorisation 274
L'oubli et ses mécanismes 277

27 Les émotions 279
Yulia Worbe
Émotions et familles d'émotions 279
Physiologie des émotions et structures cérébrales impliquées 279
Rôle de l'amygdale dans les émotions 280
Cortex insulaire et émotions 281

Annexe 283
Glossaire 287
Index 297

Liste des auteurs

Ce livre est un ouvrage collectif. Chacun des auteurs a pris en charge l'écriture initiale d'un certain nombre de chapitres, puis les a donnés à lire, discuter, corriger et modifier (profondément si besoin) aux autres auteurs, afin de s'assurer de la clarté et de l'exactitude de ce qui était écrit. Cela explique évidemment les différences de style pouvant exister entre les chapitres.

Jean-François Vibert (initiateur et coordinateur)
Professeur émérite des universités et praticien hospitalier, il a enseigné la neurophysiologie à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie (site Saint-Antoine). Il a dirigé le département des TICE (TICE-Med) à l'UPMC-Paris 6. À l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP), il exerçait dans le service de physiologie en exploration fonctionnelle respiratoire. Son activité de recherche s'est effectuée au sein d'unités de recherche INSERM. Il s'est consacré à la compréhension de la neurogenèse du rythme respiratoire et au comportement des réseaux de neurones en présence du bruit. Il a travaillé au Brain Research Institute à l'UCLA (Californie) avec le Pr J.-P. Segundo sur le codage neuronal. Il est l'auteur de l'outil de neurobiologie numérique XNBC et s'est consacré à la modélisation de la diffusion des informations dans les systèmes dynamiques complexes.

Jean-Claude Willer (coordinateur)
Professeur émérite des universités et praticien hospitalier, il a enseigné la neurophysiologie à la faculté de médecine Pierre et Marie Curie (site Saint-Antoine puis site Pitié-Salpêtrière). Il a dirigé le département universitaire de neurophysiologie et le département hospitalier de neurophysiologie clinique où il effectuait des électromyogrammes. Son activité de recherche s'est initialement effectuée au sein de l'Institut des neurosciences de Paris 6 (Pr A. Fessard), puis au sein de l'Unité INSERM 161 (Pr J.-M. Besson). Ses recherches ont concerné la physiologie et la physiopharmacologie de la douleur ainsi que la plasticité neuronale et synaptique dans le système nerveux central. Il a développé une méthode originale largement adoptée pour explorer de façon objective et quantitative les réactions à la douleur chez l'homme. Il a montré chez l'homme et chez l'animal que des lésions nerveuses périphériques peuvent modifier à la fois les connexions synaptiques centrales et les représentations corticales de certaines cartes motrices et sensitives.

Emmanuelle Apartis-Bourdieu
Professeur de physiologie à la Faculté de médecine Sorbonne Universités, elle dirige l'unité de neurophysiologie de l'hôpital Saint-Antoine, où sont réalisées les explorations fonctionnelles conventionnelles du système nerveux (EEG, EMG, potentiels évoqués). Elle y développe depuis plus de 20 ans les explorations fonctionnelles spécifiques des mouvements anormaux qui permettent d'en préciser le diagnostic et le générateur dans le système nerveux. Ses activités de recherche au sein de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière sont centrées sur la motricité centrale et tout particulièrement sur la physiopathologie et la thérapeutique expérimentale des mouvements anormaux tels que les tremblements et les myoclonies.

Isabelle Arnulf
Professeur de neurologie à Sorbonne Université, elle dirige le service des pathologies du sommeil de l'hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière. Ses recherches au sein de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière portent principalement sur la physiopathologie des pathologies neurologiques du sommeil : les comportements anormaux nocturnes, leur lien avec la maladie de Parkinson et les hypersomnies centrales ; et sur ce que ces états dissociés entre la veille et le sommeil nous apprennent sur les fonctions cognitives et émotionnelles du sommeil ainsi que sur le rêve.

Pauline Dodet
Praticien hospitalier de neurologie exerçant dans le service des pathologies du sommeil de l'hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière dirigé par le Pr Arnulf. Elle est spécialisée dans les mouvements anormaux comme la maladie de Parkinson et les interactions avec le sommeil. Elle exerce une activité clinique et de recherche dans le centre de référence maladies rares : narcolepsie, hypersomnie et syndrome de Kleine-Levin.

Gilles Huberfeld
Maître de conférences des universités et praticien hospitalier à la Faculté de médecine Sorbonne Université, il exerce une activité clinique de neurophysiologie (EEG) dans le département de neurophysiologie clinique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière et une activité d'enseignement dans le département de physiologie de la Faculté de médecine Sorbonne Université. Son activité de recherche s'effectue au Collège de France. Il est spécialisé dans l'étude électrophysiologique des activités neuronales, notamment dans l'étude de la genèse des activités épileptiques au sein des tissus humains postopératoires maintenus en survie ex vivo. Plus précisément, il étudie les interactions entre sous-types neuronaux, signalisations excitatrices et inhibitrices, excitabilité locale à l'émergence des crises. Il est particulièrement intéressé par ailleurs par les mécanismes communs de croissance des tumeurs cérébrales et d'épileptogénicité ainsi que par les interactions entre neurones et astrocytes.

Leonor Mazières
Ancienne maître de conférences des universités et praticien hospitalier à la Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie (site Pitié-Salpêtrière), elle a exercé une activité clinique et d'exploration fonctionnelle vésicale (urodynamique) dans le service de médecine physique et réadaptation, et enseigné

la neurophysiologie à la faculté (site Saint-Antoine). Chercheur en neurophysiologie de la motricité, elle a étudié la physiologie de différents réflexes somatiques et viscéraux, et plus particulièrement les afférences et les circuits centraux impliqués dans le contrôle neurogène de la miction.

Lionel Naccache

Neurologue et chercheur en neurosciences cognitives, professeur de physiologie (Sorbonne Université), chef du département de neurophysiologie clinique (Pitié-Salpêtrière), chef de l'équipe de recherche PICNIC Lab (ICM, U1127), et membre du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), ses travaux sont consacrés à l'exploration des propriétés psychologiques et des bases cérébrales de la conscience. Il croise plusieurs approches complémentaires dont l'expérience clinique de patients souffrant de troubles neurologiques ou psychiatriques, ainsi que l'étude de la cognition de l'homme sain et de l'homme malade à l'aide de paradigmes expérimentaux de psychologie cognitive combinés avec des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

Yulia Worbe

Maître de conférences des universités et praticien hospitalier à la Faculté de médecine Sorbonne Université, elle exerce une activité d'explorations fonctionnelles dans l'unité de neurophysiologie du département de physiologie à l'hôpital Saint-Antoine. Elle est aussi le médecin référent du Centre de référence national des maladies rares – syndrome de Gilles de la Tourette à l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Son travail de recherche est dans le domaine des neurosciences cognitives et explore la neurophysiologie des ganglions de la base et leurs implications dans les troubles du comportement, ainsi que la cognition de l'action comme le sens d'agentivité.

Auteurs des précédentes éditions

François Boureau†

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier service de physiologie, Hôpital Saint-Antoine faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Marie-Claude Lavallard-Rousseau

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier service de physiologie, Hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Alain Sebille†

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier service de physiologie, Hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris

† Décédé.

† Décédé.

Abréviations

AAF *anterior auditory field* (aire auditive secondaire)
AC adényl cyclase
ACh acétylcholine
ACTH *adreno-cortico-trophic hormone* (hormone adrénocorticotrope)
ADH hormone antidiurétique
AGRP *agouti related protein*
AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMP adénosine monophosphate
AMPA α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AMPc AMP cyclique
AMS aire motrice supplémentaire
ASIC *acid-sensing ionic channel*
ATP adénosine triphosphate
BDNF *brain-derived neurotrophic factor*
CART *cocaine and amphetamine regulated transcript*
CAT choline acétyltransférase
CCK cholécystokinine
CGL corps genouillés latéraux
CGRP *calcitonin gene-related peptide*
CIDN contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
COS complexe olivaire supérieur
CPG *central pattern generator*
CRH *corticotropin-releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone corticotrope)
CS colliculus supérieur
DLT dépression à long terme
DSC débit sanguin cérébral
ECG électrocardiogramme
EE *excited-excited* (excité-excité)
EEG électroencéphalogramme
EFN explorations fonctionnelles neurologiques
EI *excited-inhibited* (excité-inhibé)
EMG électromyogramme
EN échelle numérique
EOG électro-oculogramme
EPSP *excitatory postsynaptic potential*
ERG électrorétinographie
EVA échelle visuelle analogique
EVS échelle verbale simple
FC fréquence cardiaque
FRAA formation réticulée activatrice ascendante
FSH *follicle stimulating hormone* (hormone folliculostimulante)
GABA acide γ-aminobutyrique
GAD *glutamic acid decarboxylase* (glutamique acide décarboxylase)
GDNF *glial cell line-derived neurotrophic factor*
GFAP *glial fibrillary acidic protein*
GH *growth hormone*
GHRH *growth hormone-releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone de croissance)
GMPc guanosine monophosphate cyclique
GnRH *gonadotropin-releasing hormone* (hormone de libération de la gonadotrophine)
HIC hypertension intracrânienne
HRV *heart rate variability*
HUT *head up tilt test* (épreuve d'inclinaison passive)
IASP International Association for the Study of Pain
ICD insensibilité congénitale à la douleur
ICV intra-cérébro-ventriculaire
IGF *insulin-like growth factor*
IL interleukine
iP3 inositol triphosphate
IPSP *inhibitory postsynaptic potential*
IRM imagerie par résonance magnétique
IRMf imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LCR liquide céphalorachidien
LH *luteinizing hormone* (hormone lutéinisante)
LHRH *luteinizing hormone releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone lutéinisante)
LTP *long-term potentiation* (potentialisation à long terme)
MAP *microtubule associated proteins*
MCH *melanin concentrating hormone*
MEG magnétoencéphalographie
NA noradrénaline
NAT *noradrenaline transporter*
NGF *nerve growth factor* (facteur de croissance nerveuse)
NHL noyaux de l'hypothalamus latéral
NHSA neuropathies héréditaires sensitives et autonomiques
NMDA N-méthyl D-aspartate
NO monoxyde d'azote

NPY neuropeptide Y
NSC noyau suprachiasmatique
OBP *odorant binding proteins* (protéines de liaison odorantes)
OCT *optical coherence tomography* (tomographie par cohérence optique)
OEA oto-émissions acoustiques
OEAP oto-émissions acoustiques provoquées
OVLT organe vasculaire de la lame terminale
PA potentiel d'action/pression artérielle
PAF *pure autonomic failure*
PAR *protease-activated receptors*
PEA potentiel évoqué auditif
PES potentiel évoqué somesthésique
PEV potentiel évoqué visuel
PGO pointes géniculées occipitales
PIF *prolactine inhibiting factor*
PKA protéine kinase A
PKC protéine kinase C
PL ponction lombaire
PLC phospholipase C
PLT potentialisation à long terme
POMC pro-opiomélanocortine
PPH paralysie périodique hyperkaliémique
PPSE potentiel postsynaptique excitateur
PPSI potentiel postsynaptique inhibiteur
PRF *prolactine releasing factor*
PSP phénolsulfophtaléine
PV pression veineuse
PVN noyau hypothalamique paraventriculaire
QSART *quantitative sudomotor axon reflex*
REM *rapid eye movement*
RF *releasing factor*
RH *releasing hormone*
S I somatique primaire
S II somatique secondaire
SAS syndrome des apnées du sommeil
SGPA substance grise périaqueducale
SNA système nerveux autonome
SNARE *Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*
SNC système nerveux central
SNP système nerveux périphérique
SNV système nerveux végétatif
SOL sommeil à ondes lentes
SP sommeil paradoxal
SRF système réticulaire facilitateur
SRI système réticulaire inhibiteur bulbaire
TEA tétraéthylamonium
TENS *transcutaneous electrical nerve stimulation*
TEP tomographie par émission de positons
TGF *transforming growth factor*
TILE test itératif de latence d'endormissement
TNF *tumor necrosis factor*
TQA tubercules quadrijumeaux antérieurs
TRH *thyrotropin releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone thyroïdienne)
TSH *thyroid-stimulating hormone* (thyréostimuline)
TTX tétrodotoxine
VIP *vasoactive intestinal peptide* (polypeptide intestinal vasoactif)
VLPO région préoptique de l'aire hypothalamique antérieure
VNG vidéonystagmographie
VPL ventral postérolatéral
VPM ventral postérieur médian

This page intentionally left blank

Préface

En raison de son succès auprès des étudiants, la deuxième édition est totalement épuisée, mais elle est toujours demandée. Voici donc la troisième édition (complètement revue et beaucoup augmentée) de cet ouvrage : *Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Celui-ci est d'abord destiné aux étudiants en médecine, mais il est également très utile aux étudiants en neuroscience, aux médecins et à tous les professionnels de santé qui veulent actualiser leur expertise, tant il est vrai que les connaissances sur le système nerveux évoluent à une vitesse impressionnante.

Juste avant la rédaction de la deuxième édition, les facultés de médecine Saint-Antoine et Pitié-Salpêtrière s'étaient regroupées en une seule faculté de médecine au sein de l'université Pierre et Marie Curie, qui elle-même a fusionné avec l'université Paris Sorbonne pour créer Sorbonne Université au 1er janvier 2018.

C'est donc tout naturellement que Jean-François Vibert a sollicité ses collègues de neurophysiologie de cette nouvelle faculté pour participer à cette troisième édition. Celle-ci n'est pas seulement une révision, mais une refonte complète de l'organisation de son plan, avec la réécriture quasi complète de nombreux chapitres, en vue de leur actualisation, et l'adjonction de nouveaux chapitres sur les fonctions supérieures, comme la conscience et les émotions. Les nouveaux auteurs sont, comme les auteurs initiaux des enseignants chercheurs de Sorbonne Université. Ils sont membres de l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM) à la Pitié-Salpêtrière, berceau de la neurologie moderne en particulier grâce à Jean-Martin Charcot, qui y a occupé la première chaire de neurologie, et a joué un rôle majeur dans le développement de la méthode anatomo-clinique.

Comme le soulignait Jean-Claude Willer dans la préface de la deuxième édition, il existe peu d'ouvrages de neurophysiologie en français. Ce livre est abondamment illustré de figures claires, téléchargeables par les enseignants pour les besoins de leurs cours, et propose également des manipulations virtuelles en utilisant le simulateur de réseaux de neurones biologiques développé par Jean-François Vibert pour ses recherches (XNBC), téléchargeable librement sur le web, permettant ainsi de mieux comprendre le fonctionnement des neurones et de leurs interactions lorsqu'ils sont en réseau. Cette possibilité est tout à fait originale car il n'existe pas d'autre ouvrage de cette nature donnant la possibilité d'expérimenter l'apport de la neurobiologie numérique à la compréhension du système nerveux, en utilisant un outil développé pour la recherche et, pourquoi pas, susciter des vocations en neurobiologie.

Professeur Jean Chambaz
Président de l'université Sorbonne Université

Préface à la deuxième édition

Il y a 5 ans déjà que Jean-François Vibert et ses collègues ont publié le manuel *Neurophysiologie : de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Cet ouvrage collectif a été accueilli non seulement avec grand plaisir mais également avec un certain soulagement pédagogique par tous les enseignants de neurophysiologie. En effet, lorsque nous (enseignants) avions des références de livres à conseiller à nos étudiants, seuls existaient les incontournables « textbooks anglophones ». La parution en français d'un livre clair, bien illustré et couvrant la majorité du champ des neurosciences a tellement bien comblé cette lacune que beaucoup d'enseignants et d'étudiants le consultent couramment et que la deuxième édition en est déjà prête. C'est donc avec un grand plaisir que j'ai accepté d'en écrire la préface, à la demande de Jean-François Vibert.

Cette deuxième édition arrive à un moment de l'histoire où les facultés de Médecine se regroupent et où le CHU Saint Antoine fusionne avec le CHU Pitié-Salpêtrière pour former la Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Dans ce contexte, cet ouvrage est devenu encore plus collectif car Leonor Mazières (du site Pitié-Salpêtrière) a rédigé le chapitre souvent redouté : « Le système nerveux végétatif ».

Cette nouvelle édition est une réelle mise à jour des dernières données scientifiques et permettra ainsi aux étudiants de « surfer » en haut de la vague des nouvelles connaissances neuroscientifiques.

Elle apporte également des outils de travail théorique et pratique sous la forme d'une part d'adresses actualisées de sites web qui permettront aux étudiants d'approfondir leurs connaissances et d'autre part d'un nouveau chapitre intitulé « Manipulations ».

Dans ce chapitre, les étudiants auront la possibilité de réaliser eux-mêmes des expériences virtuelles à partir de simulateurs informatiques téléchargeables à partir d'un site web, et de vérifier par l'expérience, les données théoriques concernant la neurophysiologie fondamentale.

Il faut saluer ici cette initiative originale, qui, à ma connaissance, est pour l'instant la première proposée dans un manuel de ce genre.

Je profite de cette préface pour avoir une pensée et rendre hommage à mon premier élève et ami François Boureau, responsable des chapitres 5 « La somesthésie » et 6 « La douleur, la nociception et l'analgésie », dont j'ai eu le privilège de diriger le DEA dans les années 75–76 et qui fut un de mes plus brillants élèves. C'est avec lui que nous avons créé, sans moyens, sans aide et sans bruit, la première consultation « anti-douleur » à l'Hôpital Saint-Antoine, structure pionnière à l'époque, et maintenant courante dans la plupart de nos hôpitaux. C'est dire que le chapitre sur la douleur a été écrit par un vrai spécialiste aussi bien sur le plan scientifique fondamental que sur celui de la clinique. Il était donc parfaitement dans le sens du lien neurophysiologie, exploration fonctionnelle, clinique, qui fait l'originalité de ce livre.

Jean-Claude WILLER, PU-PH, consultant,
Université Pierre-et-Marie-Curie (site Pitié-Salpêtrière),
Ancien chef du service de Neurophysiologie clinique
du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

Préface à la première édition

Ce livre de neurophysiologie est destiné aux étudiants en médecine, en sciences paramédicales et, plus généralement, aux professionnels de santé. La neurophysiologie tente d'expliquer le fonctionnement du système nerveux. Elle passe auprès des étudiants pour être complexe à comprendre. Pourtant, elle est indispensable au médecin pour aborder la physiopathologie des maladies du système nerveux, qu'elles soient centrales ou périphériques.

Une des raisons de cette appréhension est sans doute le contenu impressionnant de la plupart des ouvrages de neurosciences, très complets, généralement en anglais ou traduits de l'anglais, destinés aux étudiants scientifiques se préparant aux carrières de chercheurs. Il en existe très peu pour les futurs médecins et professionnels de santé. Il faut pourtant qu'ils connaissent le fonctionnement du système nerveux pour accompagner leur démarche diagnostique et proposer les traitements les plus adéquats à leurs patients neurologiques. L'objectif de cet ouvrage est de compléter ceux de neuroanatomie (ou de neuroanatomie clinique), actuellement disponibles par un texte abordable traitant de la neurophysiologie et de ses applications en explorations fonctionnelles. Celles-ci contribuent aussi bien à l'établissement du diagnostic neurologique qu'au suivi de l'évolution de la maladie.

Ce livre a été écrit par quatre enseignants-chercheurs, qui exercent une activité médicale au sein du service d'explorations fonctionnelles de l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP Paris) et une activité d'enseignement à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, site Saint-Antoine (université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI) où ils enseignent, depuis plus de vingt-cinq ans, la neurophysiologie aux étudiants en médecine. Cette faculté parisienne est une des rares à avoir toujours dispensé un enseignement complet de neurophysiologie, grâce à la volonté du Pr André Hugelin, un des pionniers de l'école parisienne de neurophysiologie, dont les auteurs sont tous les élèves.

Ce livre fait le point sur les connaissances actuelles en neurophysiologie, en tentant de rester simple, clair mais exact, et en s'en tenant aux faits établis. Le but est d'exposer de façon compréhensible comment fonctionne le système nerveux, et de montrer les conséquences cliniques de ses dysfonctionnements. L'iconographie en couleur supporte et complète le texte par des schémas clairs qui sont en majorité dus au talent de Delphine Bailly que nous remercions. Nous tenons également à remercier Dragos Bobu, Françoise Méthiviez et leurs collaborateurs, dont nous avons apprécié le professionnalisme pour la réalisation et la publication de cet ouvrage.

Nous avons inclus des encadrés se rapportant à certaines pathologies neurologiques en relation avec le chapitre traité, ainsi que des adresses de sites Web permettant à l'étudiant d'approfondir ses connaissances s'il le souhaite. Étant donné la labilité du Web, il est possible que certains sites n'existent plus, ou qu'ils ne soient pas mis à jour ultérieurement.

Jean-François Vibert, Alain Sebille, Marie-Claude Lavallard-Rousseau, François Boureau
Paris, mars 2005

Compléments en ligne

Banque d'images

Accédez à la banque d'images de cet ouvrage : l'ensemble des illustrations y sont regroupées et accessibles facilement via un moteur de recherche. Et retrouvez d'autres fonctionnalités.

Pour accéder à cette base iconographique, connectez-vous sur www.em-consulte.com/e-complement/4763766 et suivez les instructions pour activer votre accès.

Manipulations

Accédez aux manipulations décrites dans l'ouvrage en vous connectant sur www.em-consulte.com/e-complement/476376

Pour plus de détails, référez-vous à l'annexe en fin d'ouvrage.

Simulateur en ligne

Un simulateur en ligne est disponible en ligne à cette adresse : http://ticemed_sa.upmc.fr/livre_neurophysiol/manipulations_1_14.html

On trouvera les sources et les exécutables Windows et Linux de ce simulateur (XNBC), open source distribué sous la licence GPL, également sur le site de sourceforge : https://sourceforge.net/projects/xnbc/

L'organisation générale du système nerveux

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Terminologie en neurophysiologie 1
Organisation du système nerveux 2
Anatomie fonctionnelle 3

La neurophysiologie étudie la manière dont fonctionne le système nerveux chez le sujet normal et en bonne santé. Le système nerveux est un système complexe, dont le fonctionnement correct dépend aussi bien du fonctionnement de ses composants élémentaires (les neurones) que de leurs connexions et de leur organisation. Tout est tellement imbriqué qu'il est impensable d'aborder la neurophysiologie sans des bases solides en neuroanatomie pour comprendre le fonctionnement du système nerveux.

De même, la physiopathologie neurologique s'appuie, bien plus que dans d'autres disciplines, sur la neuroanatomie, puisque l'emplacement des lésions ne pourra généralement être déterminé que par un examen clinique soigneux qui, évidemment, se fonde sur une parfaite connaissance de la neuroanatomie, des voies nerveuses, ainsi que sur la bonne compréhension de leur rôle fonctionnel. Néanmoins, la neuroanatomie n'explique pas toute la pathologie neurologique, et il est indispensable de bien comprendre le fonctionnement des neurones (aussi bien électrique que biochimique), des circuits, des réseaux complexes (que souvent la neuroanatomie n'a pas été à même de systématiser lorsqu'ils sont trop complexes ou apparemment connectés aléatoirement) que constituent les grandes assemblées de neurones, pour comprendre la physiopathologie de certaines affections.

Le neurophysiologiste, dans son activité de recherche, est un neurochimiste s'il s'intéresse plus particulièrement aux molécules impliquées dans la maintenance du tissu nerveux, la transmission et la modulation des messages, la mémorisation de ceux-ci, etc. Il étudie le cerveau à un niveau très élémentaire, infracellulaire. Il peut être un électrophysiologiste s'il étudie le comportement cellulaire, soit unitaire, soit au sein de réseaux, en enregistrant les phénomènes électriques produits par le tissu nerveux. Il étudie le cerveau soit au niveau cellulaire, soit au niveau pluricellulaire. Il peut également tenter de comprendre comment fonctionnent les circuits neuronaux pour traiter l'information, en simulant sur ordinateur des modèles mathématiques du fonctionnement des circuits neuronaux. On parle alors de neurobiologie numérique (*computational neurobiology* en anglais).

Dans son rôle à l'hôpital, le neurophysiologiste réalise et interprète les explorations fonctionnelles neurologiques (EFN) afin d'aider les cliniciens (neurologues, urgentistes, gériatres, rhumatologues, etc.) à poser des diagnostics et suivre l'évolution de certaines pathologies ou surveiller l'efficacité des traitements.

Nous rappellerons ici l'organisation générale du système nerveux nécessaire à la bonne compréhension de son fonctionnement normal.

Terminologie en neurophysiologie

Le système nerveux est subdivisé en système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP), dont le système nerveux autonome (ou végétatif) fait partie. Le système nerveux est constitué d'ensembles de neurones et d'axones, qui forment des agrégats portant des noms spécifiques.

Repères anatomiques

Il est nécessaire de définir les repères qui sont utilisés pour orienter le système nerveux. Ceux-ci sont essentiellement *dorsal, ventral, antérieur* ou *rostral* et *postérieur* ou *caudal*. On a souvent besoin de se référer à des positions relatives ; pour cela, on emploie les mots *homolatéral* ou *ipsilatéral* pour indiquer « du même côté » et *hétérolatéral* ou *controlatéral* pour indiquer « du côté opposé ».

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Ensembles de neurones

Quelques définitions concernant les ensembles de neurones : on appelle substance grise, de manière générique, une zone de corps cellulaires neuronaux, dans le SNC. En effet, quand on ouvre en deux un cerveau fraîchement disséqué, cette région des neurones paraît grise. Le cortex (en latin : écorce) est l'ensemble des neurones qui forment une mince couche, à la surface du cerveau. Le cortex cérébral représente les couches de neurones qui se trouvent juste sous la surface du cerveau. Un noyau est une masse de neurones clairement individualisée, en profondeur dans le cerveau (à ne pas confondre avec le noyau d'une cellule). Par exemple, le corps genouillé latéral est défini comme un noyau constitué d'un groupe de cellules qui transmet l'information de l'œil au cortex cérébral. On appelle substance un groupe de neurones reliés fonctionnellement entre eux, dans la profondeur du cerveau, mais dont le contour est généralement moins bien délimité que celui des noyaux. Par exemple, la *substantia nigra* (en latin : substance noire) est un groupe de cellules du tronc cérébral impliqué dans le contrôle du mouvement volontaire. Un locus est un petit groupe de cellules bien défini. Par exemple, le *locus cœruleus* (en latin : tache bleue) est un groupe de cellules du tronc cérébral impliqué dans le contrôle de la vigilance et de l'éveil. Un ganglion (en grec nœud) est un ensemble de neurones du SNP. Par exemple, les ganglions de la racine dorsale contiennent les corps cellulaires des axones sensitifs pénétrant dans la moelle épinière par les racines dorsales. Un seul groupe de cellules porte ce nom dans le SNC, les noyaux gris centraux, structures situées en profondeur, à l'intérieur du cerveau, qui contrôlent le mouvement.

Ensembles d'axones

Quelques définitions concernant les ensembles d'axones : on appelle nerf un groupe d'axones dans le SNP. Un seul ensemble d'axones du SNC porte le nom de nerf : le nerf optique. Substance blanche est un terme générique désignant un ensemble d'axones. Quand on ouvre en deux un cerveau fraîchement disséqué, les régions occupées par les axones paraissent blanches à cause de la myéline. Une voie est un ensemble d'axones du SNC dérivant du même site d'origine, ayant la même destination ; par exemple, la voie corticospinale, qui prend naissance dans le cortex cérébral et se termine dans la moelle épinière. On nomme faisceau un ensemble d'axones suivant un même trajet mais qui n'ont pas nécessairement la même origine, ni la même destination ; par exemple, le faisceau médian du télencéphale, qui relie des cellules dispersées dans le cerveau et le tronc cérébral. Une capsule est un ensemble d'axones reliant le cerveau antérieur au tronc cérébral ; par exemple, la capsule interne, qui fait communiquer le bulbe rachidien et le cortex. Une commissure est un ensemble d'axones qui établit une communication entre les deux côtés du cerveau. Enfin, un lemnisque est un faisceau de fibres qui s'insinue dans le cerveau comme un ruban ; par exemple, le lemnisque médian, qui véhicule l'information du toucher de la moelle épinière au tronc cérébral.

Organisation du système nerveux

Système nerveux périphérique

Le SNP se compose de tous les éléments du système nerveux autres que le cerveau et la moelle épinière, qui constituent le SNC. Le SNP est subdivisé en SNP somatique, qui concerne les nerfs innervant la peau, les articulations et les muscles, et le SNP viscéral ou système nerveux autonome (SNA) ou végétatif (SNV), qui innerve les viscères, les vaisseaux sanguins et les glandes. Les nerfs du SNP somatique rejoignent la moelle par les racines dorsales (afférentes au SNC) et ventrales (efférentes au SNC) (figure 1). Les corps cellulaires du système afférent se trouvent dans les ganglions rachidiens (ou ganglions spinaux), sur les racines dorsales. Les 12 paires de nerfs crâniens font partie du SNC (I, II, VII, VIII), du SNP somatique (III, IV, V, VI, VII, IX, XI, XII) ou viscéral (X) ou même des deux à la fois, comme le VII.

Système nerveux central

La figure 2 montre une coupe sagittale du cerveau humain, mettant en évidence les tailles relatives des différentes structures. Le corps calleux (*corpus callosum*) est un faisceau de fibres qui vont d'un hémisphère à l'autre.

Le cortex, chez l'homme, est recouvert de circonvolutions formant des sillons dont deux sont plus profonds que les autres. Ceux-ci sont appelés scissures. Il s'agit de la scissure de Sylvius ou sylvienne ou latérale, et de la scissure de Rolando ou rolandique ou centrale. La scissure occipitopariétale est nettement moins prononcée. Les principales structures et les repères principaux du cerveau sont visibles sur la coupe médiosagittale représentée en figure 2. Les scissures délimitent les différents lobes : frontal, pariétal, occipital et temporal. Le lobe de l'insula est dans la profondeur de la scissure sylvienne, et n'est visible qu'en écartant celle-ci. Les différents lobes sont visibles sur la figure 3, sauf le lobe de l'insula.

Les quatre lobes prennent leur nom aux os du crâne qui les recouvrent. Les deux hémisphères sont séparés par le sillon interhémisphérique. Du point de vue fonctionnel, la circonvolution en avant de la scissure centrale (circonvolution

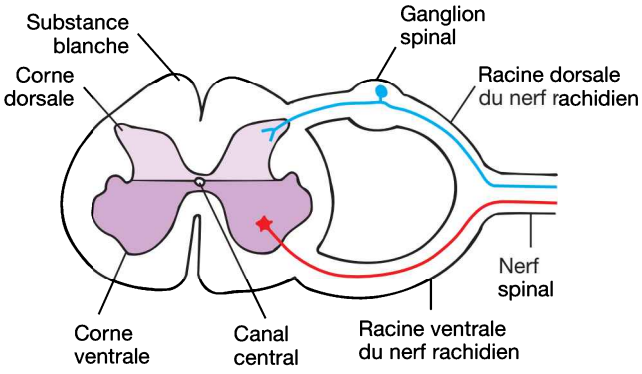


Figure 1 Schéma de la moelle épinière avec les racines médullaires dorsale et ventrale. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 1.8 (détail), p. 6.*

prérolandique, ou frontale ascendante) contient le cortex moteur primaire. La circonvolution en arrière de la scissure centrale (circonvolution postrolandique ou pariétale ascendante) contient le cortex somesthésique (en rapport avec la sensibilité somatique). Le lobe occipital contient le cortex visuel primaire et le lobe temporal, le cortex auditif primaire. La vue latérale de la figure 3 permet de localiser deux importantes aires associatives : l'aire pariétotemporale et l'aire préfrontale, impliquées dans la coordination des différentes régions corticales.

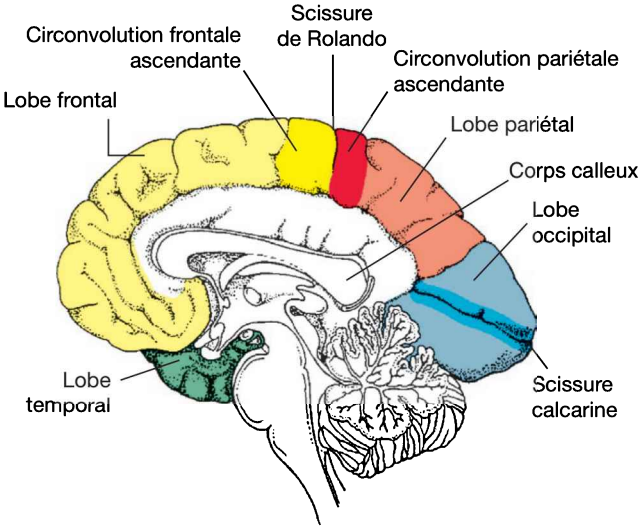


Figure 2 Les différentes parties du cerveau humain sur une coupe médiosagittale. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 1.24, p. 18.*

Anatomie fonctionnelle

La figure 4 schématise les voies suivies par une information périphérique. La plupart des actes comportementaux impliquent les trois systèmes fonctionnels du cerveau (sensoriel, moteur et volontaire). Lorsque l'on cherche à attraper une balle, l'information sur le trajet de la balle et son éventuel impact dans la main est envoyée dans les aires visuelles et somesthésiques primaires du cortex. Celles-ci envoient des entrées au cortex moteur primaire via des connexions corticales, et de nombreuses voies impliquant les noyaux gris centraux, le cervelet et le thalamus. Le système volontaire, qui inclut une portion du système limbique, envoie également des informations au cortex moteur. Des voies directes et indirectes partent du cortex moteur. Le système direct régule l'activité des neurones moteurs qui innervent les muscles de la main et du bras, impliqués dans le contrôle fin du mouvement. Le système indirect est impliqué dans la régulation générale de la posture (bouger un bras modifie la statique du corps et implique une réorganisation fine des tensions musculaires pour contrer les déséquilibres induits, et donc laisser immobile ce qui doit le rester). En particulier, la coordination des mouvements implique des contrôles des muscles extenseurs et fléchisseurs non seulement sur le même membre, mais aussi sur les membres du même côté, et du côté opposé, ce qui implique que de nombreuses fibres traversent la ligne médiane, au niveau des commissures (commissure antérieure, postérieure et surtout le corps calleux).

Il existe néanmoins des règles générales concernant le trajet des voies nerveuses. Celles-ci sont schématisées sur la figure 5. Les informations partent de la peau, suivent la voie afférente, montent dans un des cordons de la moelle, font, pour certaines, relais dans un des noyaux de la colonne dorsale (pas les afférences cutanées), vont jusqu'au thalamus

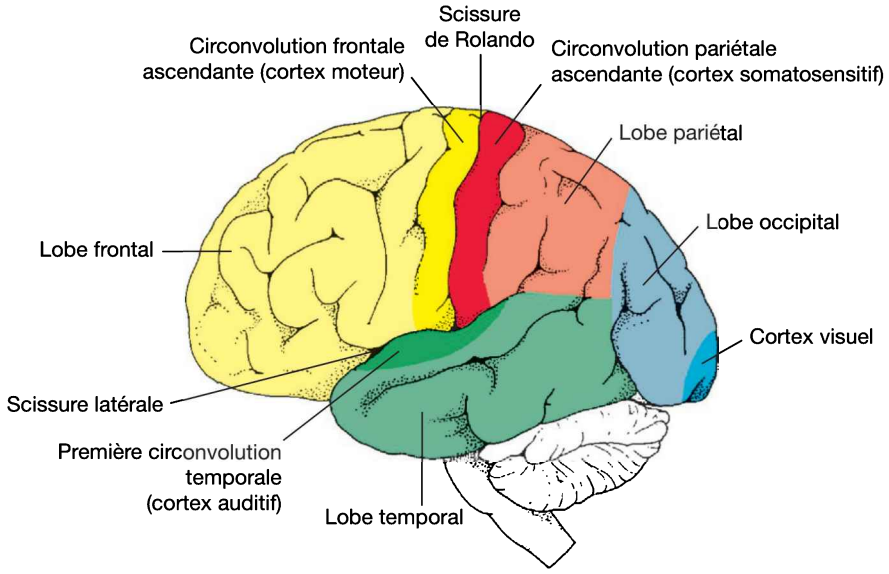


Figure 3 Anatomie fonctionnelle des hémisphères chez l'homme, sur une vue latérale. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 1.23, p. 17.*

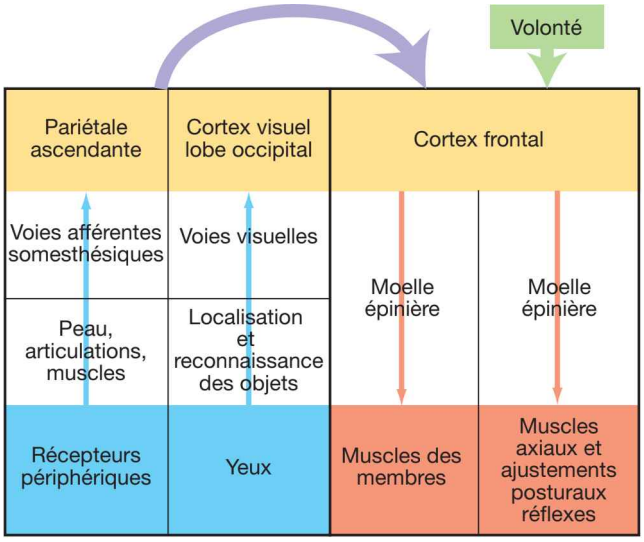


Figure 4 Cheminement des informations au cours d'une action quelconque.

où un nouveau relais se fait. De là, le signal monte vers le cortex en suivant les voies thalamocorticales via les voies associatives intercorticales. Le signal, modifié comme on l'a vu précédemment, va induire (ou modifier) une action motrice, ou simplement prendre en compte une information ne conduisant pas à une action immédiate (une fois assis sur une chaise, bien que les récepteurs de pression de la peau des fesses préviennent qu'une surpression a lieu, on reste assis…). Si une action motrice doit être réalisée, celle-ci partira en suivant la voie efférente, du cortex moteur directement jusqu'au motoneurone, qui est le neurone qui innerve le muscle, et donc entraînera le mouvement.

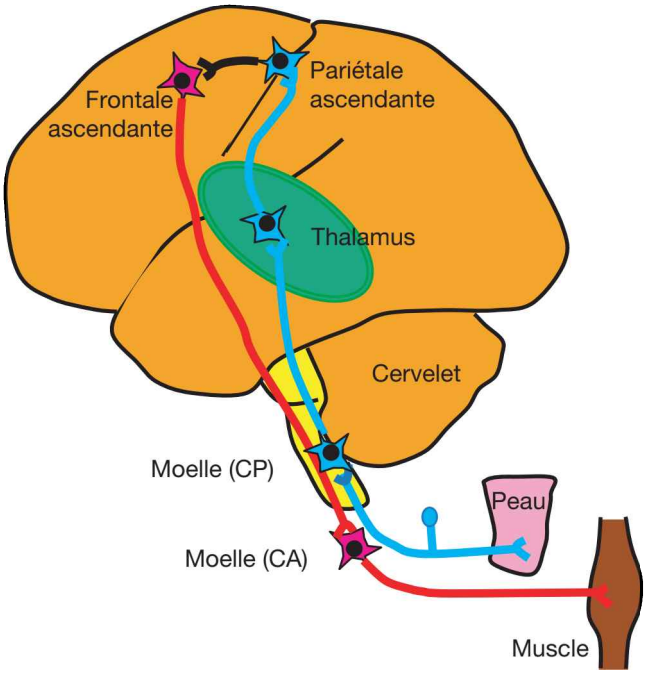


Figure 5 Organisation anatomique générale des voies afférentes et efférentes.

Une voie non représentée, mais très importante, est celle concernant le cervelet, qui est en parallèle sur ces voies, et qui va en permanence contrôler que ce qui est réalisé est bien ce qui était prévu, en comparant les demandes de mouvements aux mouvements réellement réalisés.

Partie 1

Neurones

PLAN DE LA PARTIE

1 Les neurones et les cellules gliales 7
2 Le fonctionnement du neurone 15
3 Les synapses du système nerveux central 29
4 Les circuits et réseaux de neurones, codage neuronal, bruit 41

This page intentionally left blank

Chapitre 1

Les neurones et les cellules gliales

Gilles Huberfeld (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Les neurones 7
Les cellules gliales 12

Les neurones

Histoire

La découverte que le système nerveux est constitué de cellules individuelles qui lui sont propres et qu'il n'est pas constitué de manière uniforme résulte de l'expansion notable de la microscopie et des techniques histologiques sur coupes fines à la fin du XIXe siècle, mais aussi de la découverte de deux colorations extraordinaires permettant de visualiser les cellules nerveuses qui ont été nommées à cette occasion « neurones ». La première est due à l'Allemand Franz Nissl (1860–1919), qui montra que le crésyl violet était susceptible de se fixer sur des corpuscules (nommés depuis « corps de Nissl ») présents dans le cytoplasme des neurones autour du noyau. Les corps des cellules nerveuses et eux seuls sont donc colorés. Vers la même époque, l'Italien Camillo Golgi (1843–1926) découvre que, lorsqu'on plonge un tissu nerveux dans une solution de chrome argentique, un nombre très limité de neurones se colorent dans leur totalité en noir. Cette technique a été mise à profit par son contemporain, l'Espagnol Santiago Ramon y Cajal (1852–1934) pour décrire les neurones de tout le système nerveux, leur développement et leur régénération (figure 1.1). Tous deux ont reçu le prix Nobel en 1906, bien que Golgi ait défendu l'idée que les neurones reliés entre eux ne forment qu'un seul ensemble comme le système vasculaire, alors que Ramon y Cajal était sûr d'avoir vu des contacts entre cellules et il a défendu l'idée de synapse déjà proposée à l'époque par Claude Bernard. Le débat a été tranché en 1950 avec la visualisation de la jonction neuromusculaire en microscopie électronique par le Français René Couteaux (1909–1999).

La microscopie optique a permis de découvrir la diversité des neurones, bien qu'ils gardent une organisation de base fondamentale. Les neurones sont centrés par un corps cellulaire, ou soma, contenant le noyau et les organites majeurs, mesurant 5 à 10 µm. Se branche sur le soma l'arborisation dendritique, chargée de recevoir l'information synaptique

Figure 1.1 Portraits à la fin du XIXe siècle des trois découvreurs des neurones, Nissl, le pionnier, Golgi et Ramon y Cajal, respectivement découvreur et utilisateur de la coloration argentique. *Source : Nobel lectures, Physiology and Medicine, 1901–1921. Paris : Elsevier SAS ; 1967.*

des neurones connectés. Les dendrites sont extrêmement variables dans leur nombre, leur complexité, leur envergure pouvant s'étendre jusqu'à 1 mm. Ils conduisent et intègrent l'information au soma, lequel émet l'organe effecteur du neurone : l'axone. Leur étendue et leur complexité sont éminemment variables. Des axones de plus de 1 mètre de long sont présents dans les cordons postérieurs de la moelle. Les neurones sont ainsi constitués de trois parties : un arbre dendritique plus ou moins touffu, un corps cellulaire, et un prolongement unique ramifié à son extrémité nommé « axone » (figure 1.2). Cette organisation du neurone définit une polarisation anatomique qui répond à une polarisation fonctionnelle (figure 1.3). En effet, le neurone reçoit les informations d'autres neurones grâce aux synapses dendritiques et somatiques. C'est la zone *réceptrice*. Le corps cellulaire contenant le noyau a un rôle supplémentaire en synthétisant la majorité des protéines : il assure la maintenance des expansions cytoplasmiques, surtout de l'axone. L'axone synthétise et transporte des transmetteurs chimiques qu'il délivre à son extrémité dans des fentes synaptiques grâce au potentiel

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

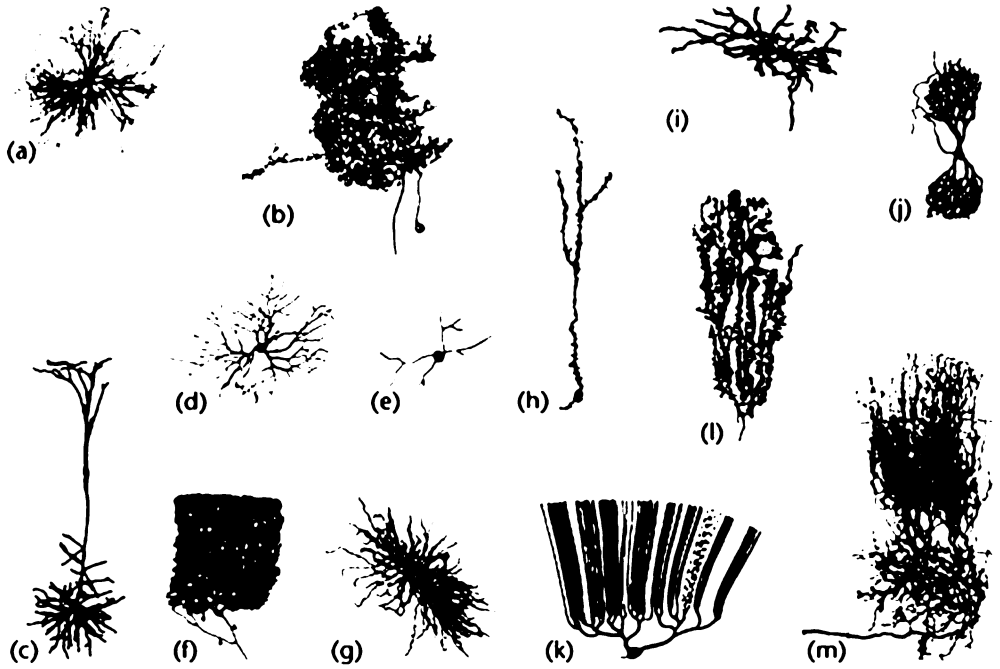


Figure 1.2 Hétérogénéité de morphologies dendritiques. (a) neurone moteur du chat ; (b) interneurone de criquet ; (c) cellule pyramidale néocorticale de rat ; (d) cellule ganglionnaire de la rétine ; (e) cellule amacrine de salamandre ; (f) cellule de Purkinje humaine ; (g) neurone relais thalamique de rat ; (h) cellule granulaire olfactive de souris ; (i) neurone de projection épineuse striatale chez le rat ; ( ) cellule humaine du noyau de Burdach ; (k) cellule de Purkinje provenant de poissons mormyridés ; ( ) cellule gliale de Golgi dans le cervelet de souris ; (m) arborisation axonale du neurone isthmotectal de tortue. *Source : Bartlett W. Mel, 'Information Processing in Dendritic Trees', Neural Computation, 6:6 (November, 1994), pp. 1031–1085. © 1994 par le Massachusetts Institute of Technology. Figure 1.*

d'action qui parcourt sa membrane. C'est la partie *émettrice* du neurone. De manière très théorique, on distingue les neurones pyramidaux ou principaux (80 à 90 % des neurones) qui projettent typiquement leur axone dans une structure autre que celle qui contient leur soma. Dans la presque-totalité des cas, ils libèrent le neurotransmetteur excitateur glutamate et jouent donc un rôle de transmission d'information. Les interneurones (10 %) projettent, via leur axone, sur la même structure cérébrale que celle contenant le corps cellulaire. Ils libèrent généralement du GABA, neurotransmetteur inhibiteur, et ont plutôt un rôle de modulation locale de l'activité.

On compte 85 à 100 milliards de neurones dans le cerveau humain. Ils se caractérisent par leur diversité morphologique et fonctionnelle, leur capacité à recevoir des informations, à les traiter, les intégrer et les transmettre Les neurones sont organisés sous forme de connexions privilégiées formant des réseaux/circuits neuronaux.

Dendrites

Morphologie et membrane

Les dendrites sont caractérisées par la *richesse de leurs embranchements*, à la manière des branches d'un arbre, ce qui leur a donné leur nom (le terme grec dont « dendrite » est issu signifie arbre). Le nombre, l'organisation et les angulations des dendrites sont très variables d'une structure du système nerveux à une autre. Une des arborisations les plus riches et les plus étudiées est celle de la cellule de Purkinje du cervelet, parce que toutes les dendrites sont dans un même plan à la manière d'un arbre en espalier. Les dendrites des cellules pyramidales sont le siège d'expansions courtes nommées épines qui augmentent la surface de contact membranaire avec l'extérieur, sur lesquelles s'établissent les synapses excitatrices. Enfin, à l'inverse de l'axone dont le diamètre reste constant même lorsqu'il s'arborise, le diamètre des dendrites diminue en allant vers leur extrémité distale. La principale caractéristique de la membrane dendritique est sa très *grande richesse en zones postsynaptiques* hautement spécialisées par leur contenu en récepteurs. En revanche, il n'y a pratiquement aucun canal ionique voltage-dépendant permettant la propagation de potentiels d'action (voir chapitre 2). Les synapses engendrent des fluctuations locales du potentiel de membrane dont le champ électrique influence le potentiel local de la base de l'axone (voir chapitre 3). Certaines dendrites possèdent des *canaux calcium* de type lent (L) et de type transitoire (T) comme le soma de leur neurone, susceptibles de générer des potentiels fluctuants locaux qui réguleraient la fréquence de décharge des potentiels d'action axonaux répétitifs. Diverses autres conductances ioniques, contrôlées tant par le neurone que par des influences externes, règlent le potentiel membranaire et la capacité de la membrane de transmettre le potentiel électrique et contribuent ainsi à rendre les dendrites plus ou moins réceptifs et conducteurs.

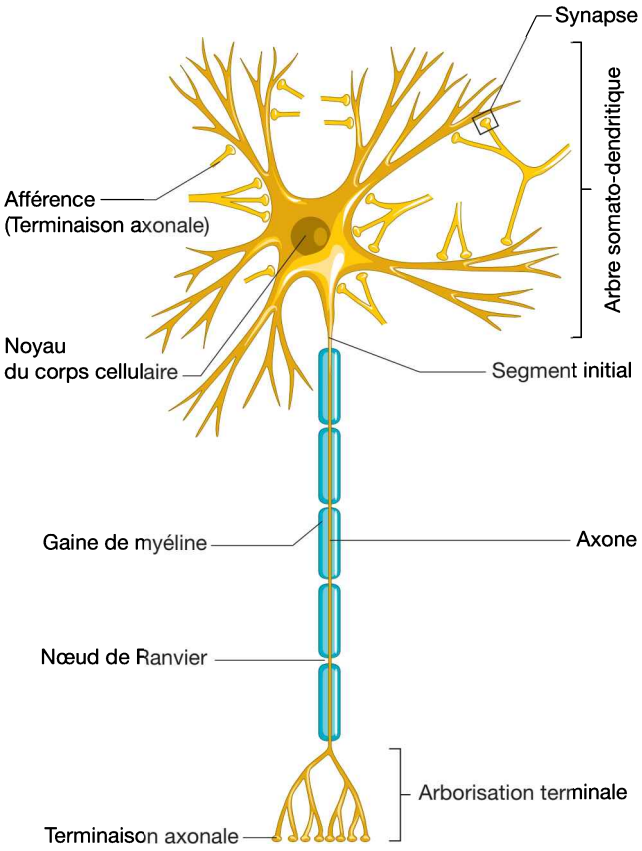


Figure 1.3 La polarisation des neurones. L'arbre somatodendritique reçoit des afférences par l'intermédiaire des synapses facilitatrices ou inhibitrices qui font fluctuer localement le potentiel de membrane. C'est la zone réceptrice du neurone. Le segment initial de l'axone est le lieu de naissance du potentiel d'action si la sommation temporelle et spatiale des champs électriques engendrés par les fluctuations locales de la zone réceptrice aboutit au seuil liminaire. Le potentiel d'action parcourra ensuite l'axone, de façon saltatoire s'il existe une gaine de myéline pour aboutir aux boutons terminaux qui sont l'élément présynaptique de la communication du neurone avec d'autres neurones. Cette zone est dite « émettrice ». *Adapté de Neurobiologie cellulaire, C. Hammond et D. Tritsch. Paris : Doin ; 1990.*

Contenu cytoplasmique

Dans la totalité du neurone, les protéines du cytosquelette sont très abondantes. Elles forment un réseau enchevêtré, constitué de trois types différents de filaments : les microtubules, les microfilaments et les neurofilaments.

Les *microtubules* (24 nm de diamètre environ) sont des polymères d'unités de base de tubuline (on en décrit deux types : A et B). Les microtubules se déplacent dans les expansions cytoplasmiques. Les unités de tubuline se polymérisent à une extrémité dite + et se dépolymérisent à l'autre extrémité dite – pour être recyclées. Par conséquent, les tubules sont *polarisés*. Dans les dendrites, des extrémités + et + se trouvent à la fois près du corps neuronal et de l'extrémité dendritique. Aux tubules sont associées des protéines spécifiques (MAP, pour *microtubule associated proteins*) qui jouent un rôle dans le transport d'autres protéines et de certaines structures. Dans le cas des dendrites, ce sont des ribosomes qui sont transportés vers la périphérie par les tubules présentant une extrémité + du côté somatique.

Les *microfilaments* sont des filaments de petite taille (5 nm de diamètre) qui résultent d'un assemblage en hélice de deux filaments qui sont des polymères d'actine. Ils sont très nombreux dans les dendrites comme dans l'axone. Comme les microtubules, les microfilaments sont également en polymérisation-dépolymérisation permanente. Leur fixation en maille à la membrane plasmique leur confère un rôle dans la rigidité des expansions cytoplasmiques.

Les *neurofilaments* ont une taille intermédiaire entre les microtubules et les microfilaments (10 nm). Comme ils sont formés de longues chaînes protéiques très comprimées, ils sont à la fois plus stables et plus rigides que les autres filaments. Par exemple, on les retrouve accumulés après les dégénérescences neuronales dans la maladie d'Alzheimer, et la dégénérescence neurofibrillaire est un critère diagnostique de l'affection.

Corps cellulaire du neurone ou soma

Les corps cellulaires d'allure sphérique, ovoïde ou pyramidale sont de taille très variable suivant le type de neurone. Des synapses s'établissent directement sur le soma. Leur influence est importante car, proches du site d'initiation du potentiel d'action, leur influence sur sa genèse sera considérable, n'ayant pas à parcourir la membrane plasmique dendritique où elles subissent une atténuation (voir chapitre 3). Comme toutes les cellules, ces corps cellulaires contiennent un noyau et du cytoplasme. Ce dernier présente, dans son cytosol, les organites habituels : réticulum et mitochondries. Le noyau contient dans ses chromosomes le code génétique nécessaire à la synthèse de toutes les protéines neuronales. Le réticulum endoplasmique rugueux est nommé ainsi à cause des nombreux ribosomes qui lui sont associés. C'est cette structure extrêmement abondante dans le corps cellulaire neuronal qui a été découverte par Nissl avec sa coloration au crésyl violet. Il s'agit du site principal des synthèses protéiques du neurone, même si des ribosomes libres dans le cytoplasme s'organisent en polysomes où ont lieu aussi des synthèses. En particulier, *toutes les protéines membranaires sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique rugueux*. Le réticulum endoplasmique lisse n'est pas associé aux ribosomes. Il fait suite au rugueux pour stocker ou conformer les protéines synthétisées ou les lipides membranaires. Son accumulation sous forme de disques dans la partie sous-membranaire éloignée du noyau est nommée appareil de Golgi. Le rôle de celui-ci serait de trier et de répartir les protéines en fonction de leur destination et en particulier de choisir celles qui sont destinées aux dendrites (structures postsynaptiques) et celles qui rejoindront l'axone (canaux voltage-dépendants). Les mitochondries ubiquitaires ne diffèrent pas de celles des autres cellules. Ces petits éléments (1 µm) fabriquent de l'ATP à partir de l'acide pyruvique grâce au cycle de Krebs pour fournir au neurone l'énergie qui lui est nécessaire. Les mitochondries contiennent un ADN qui diffère de celui du noyau. Celui-ci peut présenter des mutations (mitochondriopathies) qui ont des retentissements fonctionnels considérables sur le système nerveux et le muscle strié squelettique.

Axone

L'axone est la partie la plus originale des neurones, puisque cette structure qui peut représenter un volume cytoplasmique bien plus important que le reste de la cellule est obligée d'importer les protéines nécessaires à sa maintenance. Il présente une membrane plasmique *excitable* (c'est-à-dire qui génère et transporte des potentiels d'action), synthétise les neurotransmetteurs, les stocke puis les libère à son extrémité qui constitue l'élément présynaptique des synapses. L'axone a son origine au niveau du corps cellulaire : col ou cône axonal. Cette zone est renflée par rapport à l'axone lui-même. C'est dans ce segment initial que s'initient les potentiels d'action. Le diamètre des axones varie chez l'homme de 1 µm à plus de 20 µm, ce qui joue un rôle sur la vitesse de conduction des potentiels d'action (voir les chapitres 2 et 3). Il peut exister des collatérales qui naissent le long de l'axone à angle droit et ont le même diamètre que celui-ci. La partie terminale est en général arborisée et chaque arborisation se termine par une région spécialisée nommée bouton synaptique. Il s'agit de la zone présynaptique de la synapse. Elle contient essentiellement des vésicules de neurotransmetteurs et des mitochondries en très grand nombre. Il existe un autre type de contact synaptique possible constitué par un renflement axonal qui entre en contact avec la cellule cible, nommé pour cette raison « bouton en passant ». Fonctionnellement, l'axone se comporte comme une diode puisque les potentiels d'action naissent au col, parcourent l'axone et meurent au niveau du bouton synaptique sans possibilité de retour vers le corps cellulaire à cause de la période réfractaire, bien qu'ils puissent expérimentalement être conduits dans les deux sens (voir chapitre 2). De plus, l'amplitude du potentiel d'action reste stable, sans perte, tout au long de sa propagation axonale. C'est donc la fréquence des potentiels d'action qui code le message d'émission de l'axone.

Contenu cytoplasmique

L'axone ne contient aucun ribosome. Tous les filaments sont présents mais les microtubules sont particulièrement nombreux et ils sont tous orientés dans le même sens : leur pôle +, siège de la polymérisation de la tubuline, est du côté du corps cellulaire et leur pôle –, où s'effectue la dépolymérisation, est situé juste avant le bouton synaptique qui est dépourvu de tubule. Les tubules progressent donc en direction de la périphérie. Les mitochondries progressent également du corps cellulaire vers le bouton synaptique où elles s'accumulent puis sont dégradées.

Flux axoplasmiques

Le fait que l'axone soit dépourvu de ribosomes impose aujourd'hui comme une évidence qu'il faut que les protéines synthétisées par le corps neuronal soient transportées le long de l'axone et que les produits dégradés retournent au corps cellulaire pour être recyclés. Deux expériences ont mis en évidence ce transport. La plus ancienne, celle de Weiss et Hiscoe, remonte à 1948. En appliquant une ligature serrée sur le nerf sciatique de poulet, ils avaient observé un gonflement ultérieur des axones en amont de la ligature et l'expliquaient par une accumulation de cytoplasme qui se déplaçait suivant un flux antérograde du corps cellulaire vers l'extrémité distale. La seconde observation est celle de l'équipe de Lubinska, en 1964, qui a eu l'idée de placer deux ligatures distantes et qui a montré que l'acétylcholinestérase contenue dans les axones s'accumulait en amont de la ligature proximale et en aval de la ligature distale. L'hypothèse d'un double flux antérograde et rétrograde était proposée. Aujourd'hui, on sait qu'en plus de ces deux flux axoplasmiques rapides (antérograde et rétrograde), il existe un flux antérograde lent et un mouvement antérograde des mitochondries.

Le *flux axoplasmique antérograde rapide* (figure 1.4) permet le renouvellement et la maintenance de la membrane axonale et en particulier des canaux voltage-dépendants. Il est de 400 mm par jour dans les axones des motoneurones où il est le plus rapide. Dans les axones du système nerveux central, il est plus lent (250 mm). Ainsi, dans les neurones proprioceptifs, il est deux fois plus rapide dans les nerfs périphériques que dans les cordons postérieurs de la moelle alors que les deux portions axonales proviennent du même corps cellulaire. Ce flux transporte surtout les protéines membranaires, mais aussi du réticulum lisse sous forme de vésicules (les vésicules synaptiques), des glycoprotéines et l'acétylcholinestérase qui est ubiquitaire et non spécifique des motoneurones. Ce transport est assuré par les microtubules car les molécules toxiques pour la polymérisation de la tubuline bloquent ce transport et entraînent la dégé-

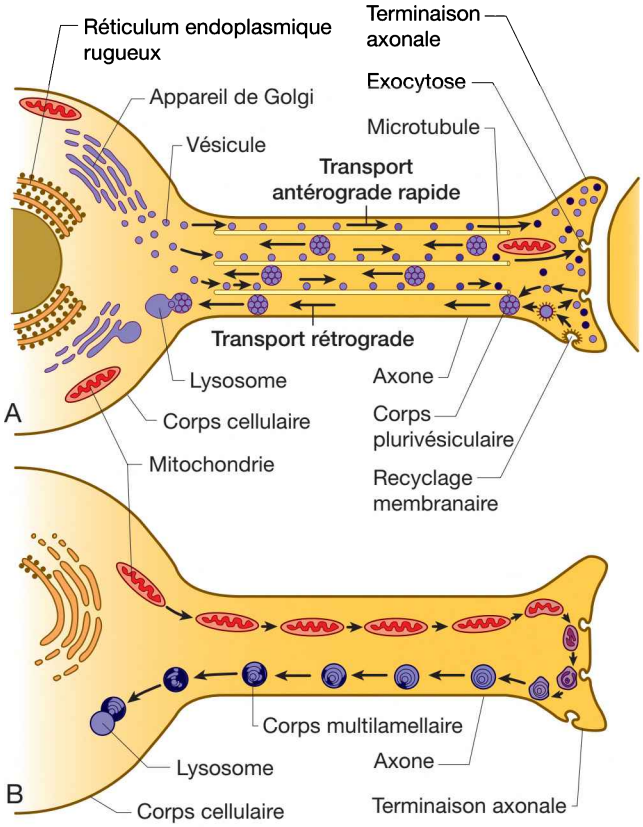


Figure 1.4 Les flux axoplasmiques rapides. A. Transport antérograde des vésicules et transport rétrograde des corps plurivésiculaires. **B.** Transport antérograde des mitochondries et, après dégradation, transport rétrograde des corps multilamellaires. *Adapté de Neurobiologie cellulaire, C. Hammond et D. Tritsch. Paris : Doin ; 1990.*

nérescence distale rétrograde de l'axone. On imagine que le long du rail constitué par la tubuline se déplaceraient pas à pas, grâce à l'ATP fourni par les mitochondries, des molécules de « kinésine » fixées aux vésicules transportées (figure 1.5). L'ensemble est assez analogue à l'engrènement de l'actine et la myosine dans la contraction musculaire. Les protéines seraient donc livrées à bon port à partir de leur synthèse dans le réticulum rugueux et de leur stockage dans le réticulum lisse qui se fragmente en vésicules dans le corps neuronal.

Le *flux axoplasmique antérograde lent* a une première composante qui progresse de 1 mm par jour dans les neurones périphériques et qui correspond au déplacement de la tubuline. Dans les axones centraux, cette vitesse serait réduite également de moitié. Une seconde composante de 2 à 5 mm par jour transporte l'actine, les enzymes glycolytiques et les autres filaments. Le flux lent transporte donc principalement les éléments de maintenance du cytosquelette.

Le *flux axoplasmique rapide rétrograde* sert au retour vers le corps cellulaire des produits de dégradation des éléments de l'axone à la vitesse de 150 à 200 mm par jour dans les axones périphériques. Outre un rôle de recyclage, il joue aussi un rôle d'information du corps neuronal sur la situation de la partie distale de l'axone. Il transporte ainsi les vésicules axonales qui seront dégradées par les lysosomes du corps cellulaire, mais aussi le NGF (*nerve growth factor* ou facteur de croissance nerveuse), la toxine tétanique ou cholérique et le virus de l'herpès ou de la poliomyélite, ainsi que certaines enzymes comme la peroxydase utilisée pour le marquage des axones et des corps cellulaires en anatomie fonctionnelle. Son fonctionnement utilise aussi le rail de la tubuline, mais plusieurs vésicules s'accolent pour former un corps plurivésiculaire dont la protéine motrice n'est pas la kinésine mais une autre protéine : la dynéine. La sélection des vésicules qui doivent être transportées de façon antérograde ou rétrograde s'effectuerait en fonction de la protéine motrice qui leur est accolée.

Le *flux des mitochondries* s'effectue dans le sens antérograde pour approvisionner le bouton synaptique. Il s'agit en fait d'un va-et-vient permanent dont le flux net journalier est de 10 à 40 mm par jour. Lorsque les mitochondries ne sont plus fonctionnelles, elles dégénèrent en corps multilamellaires qui sont transportés par le flux rétrograde pour être dégradés par les lysosomes.

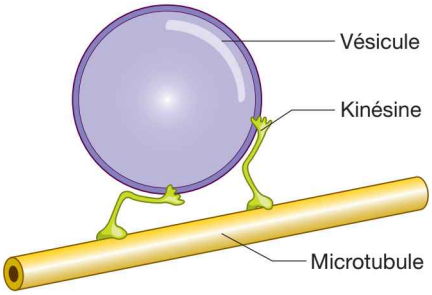


Figure 1.5 Modèle explicatif du déplacement des vésicules le long des microtubules grâce aux molécules de kinésine. *Adapté de Principles of Neural Sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier ; 1991.*

Régénération axonale

Lorsque le corps cellulaire d'un neurone est détruit, ses expansions cytoplasmiques ne sont plus approvisionnées en protéines et dégénèrent. Comme les neurones sont des cellules dont la différenciation et les expansions cytoplasmiques sont postmitotiques, ce neurone disparu ne sera jamais remplacé par un autre identique et cette perte va nécessiter une modification des connexions interneuronales. Ce phénomène se nomme *plasticité*. En revanche, si un axone périphérique présente une lésion traumatique ou toxique, il sera en mesure de se régénérer avec les protéines que lui apportent les flux axoplasmiques comme il a été capable de s'allonger au cours de la croissance. À l'inverse, les neurones centraux des mammifères, en particulier ceux des voies longues de la moelle, ne semblent pas capables de régénérer leur axone. La connaissance que l'on a de la régénération périphérique résulte de sections ou d'écrasements de nerfs des membres. La partie distale de l'axone dégénère de façon centripète (dégénérescence wallérienne), tandis que la membrane plasmique proximale se referme. À partir de cette extrémité, plusieurs bourgeons très fins (1 µm et moins) vont naître dont l'extrémité ou *cône de croissance* va se frayer un chemin à l'intérieur de la matrice extracellulaire résiduelle de la dégénérescence axonale. Tous les bourgeons ne croissent pas à la même vitesse et le plus rapide atteindra la cible (plaque motrice, tendon, vaisseau ou tissu sous-cutané) le premier. À ce moment, les autres bourgeons vont dégénérer tandis que le premier va croître en diamètre. La vitesse de régénération est celle du flux axoplasmique lent (environ 1 mm par jour). Comme cette croissance est stoppée par les toxiques qui dépolymérisent la tubuline, l'hypothèse est que les microtubules poussent les cônes de croissance vers l'avant. Les mécanismes qui favorisent cette régénération périphérique ont fait l'objet de nombreuses recherches. Il semblerait que trois facteurs s'associent : la présence des cellules de Schwann, celle de la matrice extracellulaire et certains facteurs extrinsèques comme le NGF. À l'opposé, les mécanismes qui freinent la régénération centrale restent l'objet de discussion.

Myélinisation

Les axones ne sont jamais isolés. Ils sont toujours au contact d'une cellule gliale satellite dont ils partagent la matrice extracellulaire. Dans le système nerveux périphérique, cette cellule porte le nom de son découvreur : Schwann. Lorsque les axones sont de très petite taille (1 µm et moins), ils sont plusieurs à se nicher dans des renfoncements de la membrane de la *cellule de Schwann*, qui peut envelopper 40 ou 50 axones. Les plus gros axones ont une cellule de Schwann en propre dont le noyau va se placer au bord de la cellule et le côté qui lui est opposé va accroître sa membrane, mais pas son cytoplasme, de telle sorte que les deux faces de membrane vont s'accoler. Cet accolement porte le nom de *myéline*. Au cours du développement embryonnaire et de l'accroissement de diamètre de l'axone, le noyau et le corps cellulaire vont s'éloigner de l'axone et la myéline, en s'accroissant, va s'enrouler autour de l'axone en formant une spirale de l'extérieur vers l'intérieur (figure 1.6). Plus le diamètre axonal est grand, plus le nombre de spires est

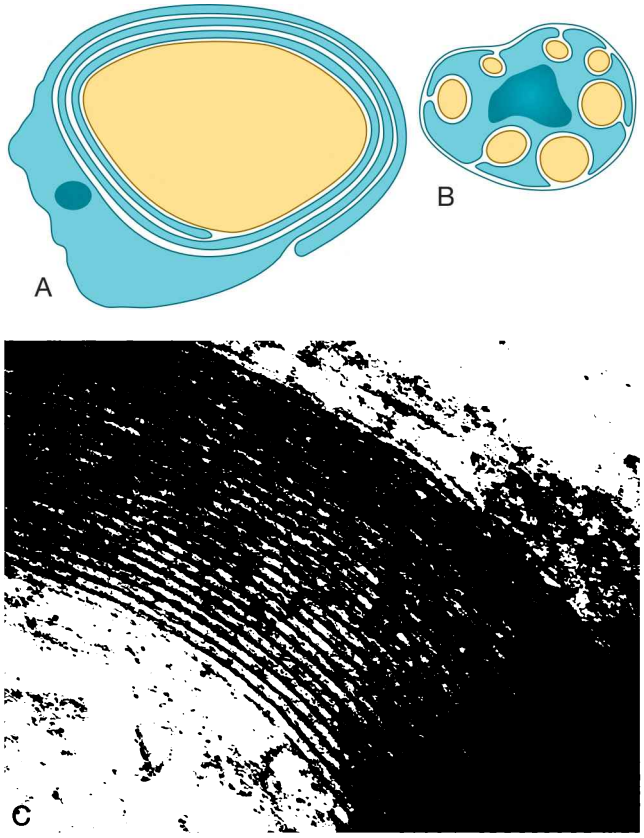


Figure 1.6 Les cellules de Schwann. A. Myélinisation d'un axone de gros diamètre. **B.** Protection sans myéline de plusieurs axones de fin diamètre. **C.** Fibres myélinisées en coupe transversale en microscopie électronique. Dans les fibres nerveuses myélinisées, à un niveau donné, une seule cellule de Schwann entoure une seule fibre nerveuse et constitue par l'enroulement de sa membrane cytoplasmique la gaine de myéline. *Source : fig. A et B, adapté de : http://anatomy.yonsei.ac.kr/neuro/NervousTissue2K1.ppt; fig. C, avec l'aimable autorisation du Pr C. Prost-Squarcioni, laboratoire d'histologie, faculté de médecine Léonard de Vinci, université Paris-Nord, Bobigny.*

important et plus la largeur de la cellule de Schwann sera importante. Entre deux cellules de Schwann adjacentes, il existe une zone de non-recouvrement axonal nommée *nœud de Ranvier* où s'accumulent les canaux ioniques voltage-dépendants. Plus l'axone sera de gros diamètre, plus l'épaisseur de myéline sera grande, plus la distance internode sera élevée et plus la conduction des potentiels d'action sera rapide. Dans le système nerveux central, la situation est différente. Les cellules gliales d'enveloppement des axones sont les *oligodendrocytes*; ceux-ci présentent des expansions cytoplasmiques qui se projettent sur les axones. Elles peuvent simplement les entourer s'ils sont de faible diamètre. Pour les plus gros, cette expansion élimine son cytoplasme, accole sa membrane en un double feuillet qui va s'enrouler autour de l'axone de l'extérieur vers l'intérieur. Un oligodendrocyte peut ainsi myéliniser plusieurs axones (figure 1.7). Le système nerveux compte donc deux types de cellules dont le rapport cytoplasme sur corps cellulaire est le plus élevé de l'organisme : les neurones et les cellules gliales qui les myélinisent.

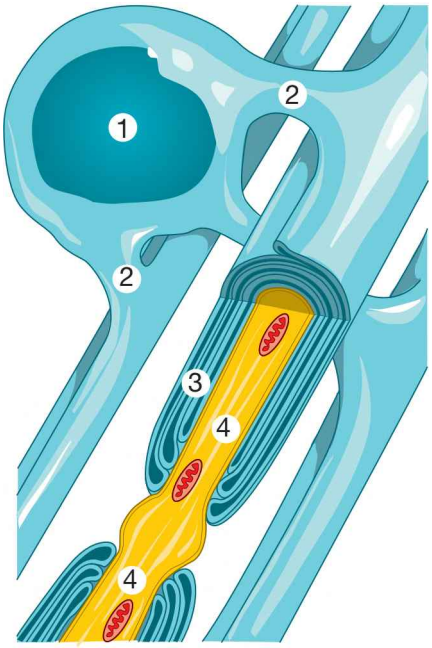


Figure 1.7 La myélinisation des axones centraux par l'oligodendrocyte. 1 : corps cellulaire de l'oligodendrocyte; 2 : expansions cytoplasmiques vers les axones; 3 : myéline; 4 : axone. *Adapté de : http://anatomy.yonsei.ac.kr/neuro/NervousTissue2K1.ppt.*

Les cellules gliales

Les neurones ne représentent qu'une minorité des cellules du système nerveux central; 90 % d'entre elles sont des cellules gliales. La glie a été découverte au milieu du XIXe siècle par Rudolf Virchow comme tissu assurant la cohésion du système nerveux (γλία en grec signifiant colle). Les cellules gliales assurent quatre fonctions principales : 1) elles entourent les neurones et les maintiennent en place, constituant une sorte de squelette, et isolent les neurones les uns des autres; 2) elles assurent leur support énergétique et d'apport en nutriments; 3) elles détruisent les agents pathogènes (et au sens large protègent les neurones) et assurent le nettoyage des neurones morts; 4) elles jouent un rôle clé dans la neurotransmission, dans les connexions synaptiques et peuvent elles-mêmes (astrocytes) recevoir, conduire et transmettre de l'information.

On différencie trois grands types de cellules gliales : les astrocytes, la microglie et les oligodendrocytes. D'autres types cellulaires y sont rattachés : les cellules épendymaires tapissant la moelle épinière et le système ventriculaire, impliquées dans la synthèse du liquide céphalorachidien (LCR); les cellules de la glie radiaire, exprimées lors du développement du système nerveux à partir des régions sous-ventriculaires, jouant le rôle à la fois de progéniteurs neuronaux et d'échafaudages le long desquels s'effectue la migration neuronale; les cellules gliales satellites entourant les ganglions sensitifs, sympathiques et parasympathiques; les cellules entériques gliales.

Astrocytes

Longtemps perçus comme soutiens de neurones, les astrocytes sont aujourd'hui considérés comme participant à part entière à la circuiterie cérébrale et au traitement d'information. Le ratio nombre d'astrocytes/neurones augmente avec la complexification cérébrale au cours du développement, soulignant leur rôle unique.

Les astrocytes ont une forme d'étoile caractéristique et expriment généralement la GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) (figure 1.8). Quatre classes distinctes sont observées dans le système nerveux humain : interlaminaire, situé dans les couches I et II ; protoplasmique, dans les couches III et IV ; projections variqueuses dans les couches V et VI ; et astroglie fibreuse dans la substance blanche.

Les astrocytes ont un potentiel de repos plus hyperpolarisé que celui des neurones, leur soma est plus large et ils ne produisent pas de potentiel d'action. Ils peuvent être activés par une large gamme de neurotransmetteurs, exprimant de nombreux types de récepteurs à leur surface. Leur mise en jeu s'exprime par des fluctuations du Ca^{++} intracellulaire. Des vagues d'augmentation du Ca^{++} intracytoplasmique peuvent être mises en évidence, impliquant la signalisation purinergique ATP, la phospholipase C (PLC) et l'inositol triphosphate (iP_3). Ces vagues calciques se transmettent lentement d'astrocyte en astrocyte à une vitesse de l'ordre de 20 à 40 µm/s, sur parfois plusieurs millimètres. Ces vagues calciques se propagent nettement plus rapidement chez l'homme que chez le rongeur. Des neurotransmetteurs divers peuvent enfin être libérés par les astrocytes et se fixer sur des récepteurs neuronaux : c'est la gliotransmission.

Les astrocytes jouent un rôle fondamental dans la survie neuronale et la synaptogenèse (formation, maturation et élimination des synapses), notamment via le *transforming growth factor* β (TGF-β). Ils influencent de manière drastique les fonctions et la plasticité synaptiques au point que, associés à l'axone présynaptique et à la dendrite postsynaptique, ils forment la synapse tripartite.

Les astrocytes sont unis les uns aux autres par des jonctions *gap* formées spécifiquement par les connexines 30 et 43. Ce couplage, formant des réseaux astrocytaires, permet l'échange d'ions, de métabolites et de neuromodulateurs et affecte les réseaux neuronaux.

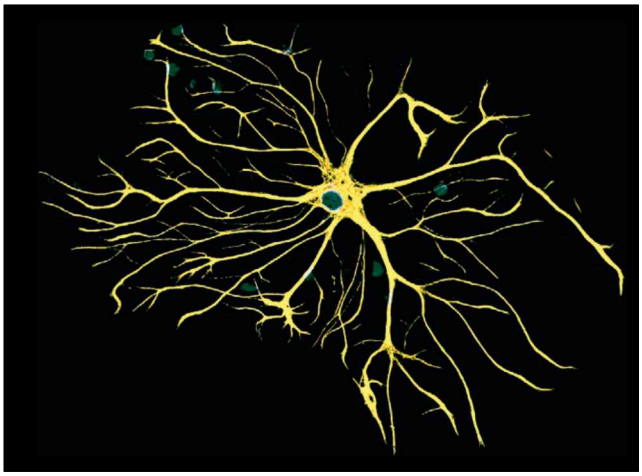


Figure 1.8 **Astrocyte.**

Une fonction majeure portée par les astrocytes est la recapture et le recyclage de neurotransmetteurs pour le glutamate et le GABA. Ces neurotransmetteurs vont subir un cycle via la navette astrocytaire avant d'être envésiculés dans les terminaisons axonales présynaptiques. Les astrocytes assurent la régulation du volume de l'espace extracellulaire et la régulation ionique notamment potassique extracellulaire, leur fonction de tamponnage étant cruciale pour la régulation locale de l'excitabilité.

Les astrocytes sont mis en jeu dans divers processus pathologiques : en réaction à de nombreuses agressions cérébrales se met en place une astrogliose réactionnelle. Celle-ci comprend un renforcement de l'expression de la GFAP, une hypertrophie du corps cellulaire et des prolongements, l'expression de facteurs spécifiques comme la superoxyde dismutase, la NO synthase, certains facteurs trophiques et des cytokines (TNF, interleukine [IL], interféron [IFN]). En cas de lésion sévère, des astrocytes prolifèrent et rompent une règle : alors que les prolongements astrocytaires définissent un champ sans chevauchement d'un astrocyte à l'autre, les néo-astrocytes voient leur champ se superposer. Au maximum s'établit une cicatrice gliale irréversible dont le rôle serait d'établir une barrière protectrice contre les processus inflammatoires, les désordres ioniques, l'excitotoxicité, le stress oxydatif. Mais cette gliose réactionnelle induit également des troubles fonctionnels participant à la physiopathologie : les astrocytes réactionnels ont des propriétés divergentes des astrocytes normaux et la cicatrice gliale empêche par exemple la repousse axonale. Les astrocytes sont directement impliqués dans la physiopathologie de l'épilepsie, des tumeurs cérébrales (majoritairement d'origine gliale oligodendrocytaire ou astrocytaire), de la maladie d'Alzheimer, des troubles dépressifs, de la trisomie 21.

Microglie

Les cellules de la microglie sont les macrophages résidents du système nerveux central. Elles y sont diffusément réparties et comptent pour 10 à 15 % de ses cellules. Leur rôle principal réside dans l'épuration des débris tissulaires, neuronaux, synaptiques et issus des agents infectieux. Les cellules microgliales sont en permanence à l'affût de processus pathologiques et réagissent rapidement pour assurer leurs fonctions protectrices. Elles savent reconnaître les espèces « non-soi » et les incorporer pour servir de cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T.

Les cellules microgliales sont extrêmement plastiques, sont mobiles et se déforment en permanence, leur morphologie traduisant leurs modifications fonctionnelles (figure 1.9). La forme ramifiée est leur morphologie d'attente (active), en l'absence de matériel étranger ou de cellules mortes. Les ramifications, en mouvements, jouent le rôle de senseur de l'environnement. En cas d'activation, par des cytokines, l'inflammation, des facteurs de nécrose cellulaire, une augmentation du potassium extracellulaire, leur morphologie change : leurs ramifications se rétractent et elles s'épaississent. Elles sécrètent divers

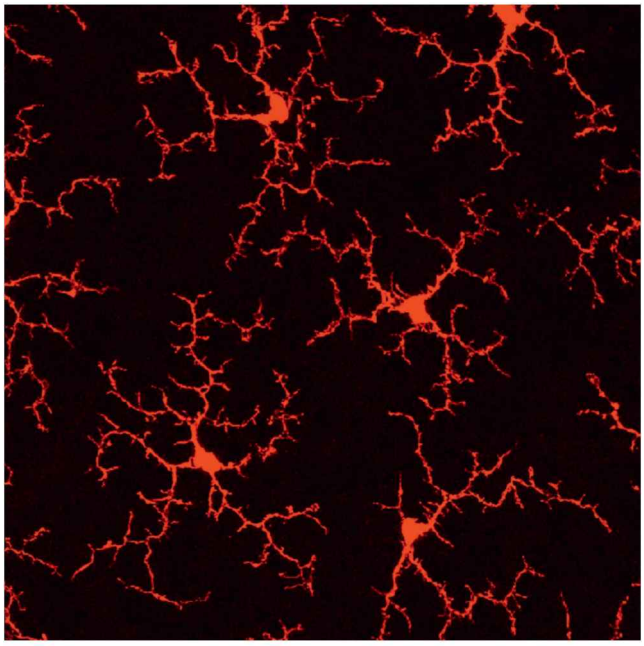


Figure 1.9 **Cellules microgliales.**

facteurs impliqués dans l'inflammation. À l'extrême, elles prennent un aspect phagocytaire, de plus grand volume et de forme amiboïde. Cette forme phagocyte les corps étrangers et assure la fonction de présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Elle a la propriété de migrer sur les lieux du dommage, de sécréter des facteurs inflammatoires et de proliférer.

En plus de leurs propriétés d'épuration, les cellules microgliales excrètent diverses cytokines et divers facteurs de croissance affectant le fonctionnement neuronal.

Les cellules microgliales sont impliquées dans plusieurs pathologies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) et inflammatoires (sclérose en plaques).

Oligodendrocytes

Les oligodendrocytes assurent la formation d'une gaine de protection et d'isolement autour de l'axone de neurones du système nerveux central, comme le font les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique. Cette gaine de myéline peut entourer jusqu'à 50 axones dans le système nerveux central, sur environ 1 µm (figure 1.10). En plus de leur rôle de protection mécanique, d'accélération de la propagation du potentiel d'action par conduction saltatoire, les oligodendrocytes jouent un rôle trophique, produisant des facteurs de croissance : *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1).

Figure 1.10 **Oligodendrocyte.** Gaine de myéline (M) entourant un axone (A). Noter le noyau (N) de l'ogliodendrocyte.

Les oligodendrocytes sont impliqués dans des pathologies inflammatoires du système nerveux central (sclérose en plaques), dans les gliomes cérébraux et dans diverses leucodystrophies.

Le fonctionnement du neurone

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Potentiel de repos 15
Potentiels postsynaptiques 18
Potentiel d'action 19
Enregistrement de l'activité électrique des neurones 26
Exploration fonctionnelle des vitesses de conduction nerveuse chez l'homme 26

Dans ce chapitre, des expériences simulées, appelées « Manipulations » sont proposées pour permettre une compréhension dynamique des phénomènes expliqués. Ces manipulations seront réalisées en utilisant des simulateurs informatiques téléchargeables. On trouvera les explications pour le téléchargement et leur réalisation dans l'annexe de cet ouvrage.

Toutes les cellules vivantes ont une différence de potentiel entre les deux faces de leur membrane. C'est le potentiel de repos de la membrane. Mais la propriété unique des neurones et des cellules musculaires qui sont ce que l'on appelle des cellules excitables est leur capacité de propager des signaux électriques. De nombreux autres types de cellule génèrent des signaux électriques pour initier des processus intracellulaires (production d'insuline, par exemple), mais le nerf et les cellules musculaires peuvent envoyer des signaux électriques (les potentiels d'action) sans atténuation sur une longue distance.

Potentiel de repos

La composition ionique du liquide extracellulaire qui entoure les neurones est tout à fait différente de celle du cytoplasme. Ces différences de composition ionique entre les milieux intérieur et extérieur, très importantes, induisent des flux ioniques du fait des phénomènes de diffusion. Pour maintenir la différence de concentration entre les milieux intérieur et extérieur, beaucoup de cellules se servent des systèmes de transport actif qui peuvent utiliser jusqu'à 50 % de leur dépense énergétique.

Les flux ioniques passifs tendent à établir l'équilibre de chaque ion. En d'autres termes, chaque flux ionique tend à charger le condensateur – formé par la bicouche lipidique de la membrane – à une différence de potentiel égale au potentiel d'équilibre de l'ion correspondant (E_{ion}). Évidemment, tous les ions ne peuvent pas être simultanément à l'équilibre puisque leurs potentiels d'équilibre diffèrent. L'ensemble de ces gradients ioniques fait que les cellules maintiennent une différence de potentiel électrique entre les deux côtés de leur membrane (V_m) si elles ne sont pas soumises à des influences externes. Ce potentiel est appelé le potentiel de repos de la membrane (V_R). Il est déterminé par les diverses concentrations en ions et leurs conductances respectives, ce qui fait que, pour un neurone typique, il est négatif par rapport à l'extérieur et d'environ –60 à –80 mV (figure 2.1). Les changements de ces conductances ont comme conséquence la déviation de V_m de sa valeur de repos. Cette déviation constitue le signal électrique généré par les neurones. Dans ce contexte, les conductances des membranes à Na^+, K^+, Cl^- et Ca^{++} sont critiques.

La membrane cellulaire, qui est constituée de deux couches de phospholipides, est de ce fait un excellent isolant. Les ions ne peuvent pénétrer ou sortir de la cellule

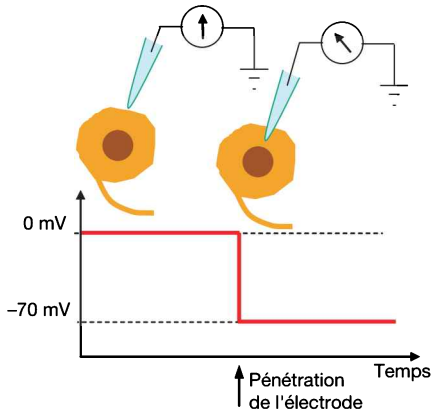


Figure 2.1 Potentiel de membrane avant et après pénétration de la microélectrode dans le neurone.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

que par des « canaux ioniques » situés dans la membrane des cellules. Certains de ces canaux participent au « transport passif », de sorte que les ions puissent librement se déplacer par diffusion. Certains participent au « transport actif » (avec consommation énergétique sous forme d'ATP), comme les pompes de sodium qui extraient le sodium (Na^+) (et du calcium, Ca^{++}) hors de la cellule, tout en faisant entrer du potassium (K^+) dans le rapport de 2 K^+ pour chaque 3 Na^+ rejetés. Cela compense non seulement la fuite par les canaux passifs, mais établit également un gradient de concentrations éloignées de leur potentiel d'équilibre (figure 2.2). D'autres canaux sont dits voltage-dépendants, car ils sont fermés pour certains potentiels et s'ouvrent pour d'autres. Les concentrations typiques en ions (millimoles/litre) dans des motoneurones humains au potentiel de repos sont :

- intérieur : Na^+ = 15 mM ; K^+ = 150 mM ; Cl^- = 5–15 mM ; gros anions = 65 mM ;
- extérieur : Na^+ = 135–145 mM ; K^+ = 3,5–5 mM ; Cl^- = 100–108 mM ; gros anions = 2 mM.

(« Gros » anions : anions trop gros pour traverser les canaux, par exemple peptides et protéines ; la membrane ne leur est pas perméable).

La condition pour avoir un V_m stable est l'absence de courant ionique net transmembranaire. Cela n'est possible que lorsque V_m est égal au potentiel d'équilibre de l'ion. Si l'on considère que plusieurs ions sont impliqués (Na^+, K^+, Cl^-, et Ca^{++}), le potentiel de repos (V_R) stable de la membrane est obtenu lorsque la somme de tous les courants ioniques est nulle. Alors, le courant capacitif $I_C = I_K + I_{Na} + I_{Cl} + I_{Ca}$ est nul et la charge à travers le condensateur demeure constante.

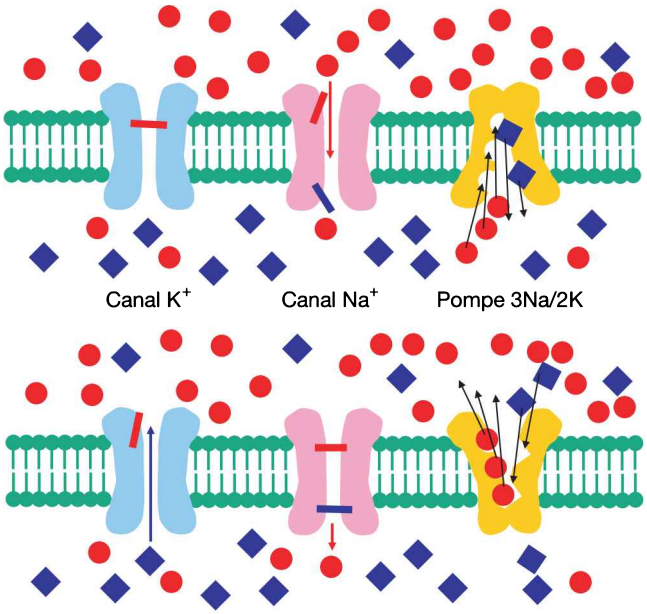


Figure 2.2 Représentation schématique de la membrane du neurone avec un canal K^+ (bleu clair) avec une porte d'activation (rouge), un canal Na^+ (rose) avec une porte d'activation (rouge) et une porte d'inactivation (bleue), et la pompe Na/K. Les carrés bleus représentent des ions K^+, les disques rouges des ions Na^+. En haut, entrée de sodium. En bas, sortie de potassium.

La figure 2.3 montre le circuit électrique équivalent pour une membrane perméable aux ions de potassium, de sodium et de chlore. Les trois piles (E_K, E_{Na} et E_l, l pour *leak* ou fuite) représentent les potentiels d'équilibre des ions, et les résistances correspondent à l'inverse de leurs conductances respectives. Ce circuit montre que I_c peut devenir nul si les divers courant ioniques qui passent dans les branches du circuit se compensent (ils passent dans des directions opposées avec des valeurs qui se compensent pour donner un courant nul), sans pour autant que les courants disparaissent.

À partir du circuit électrique équivalent, nous pouvons écrire l'équation pour le courant capacitif :

$$I_C = -G_K(V_m - E_K) - G_{Na}(V_m - E_{Na}) - G_{Cl}(V_m - E_{Cl})$$

Et donc, lorsque $V_m = V_R$:

$$V_R(G_K + G_{Na} + G_{Cl}) = G_K E_K + G_{Na} E_{Na} + G_{Cl} E_{Cl}$$

Cela montre que le potentiel de membrane au repos est la somme pondérée des potentiels d'équilibre des ions participants.

Contribution du potentiel de diffusion du potassium

La membrane du neurone étant sélectivement perméable à certains ions et la concentration des ions diffusibles étant plus élevée d'un côté de leur membrane que de l'autre, l'équation de Nernst s'applique aux cellules nerveuses.

Au repos, leur membrane est perméable essentiellement aux ions K^+ ($G_K >> [G_{Na} + G_L]$) ; le potentiel de membrane est donc voisin du potentiel d'équilibre de K^+ :

$$E = -61 \times \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}$$

où

- E = différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire pris comme référence (en mV) ;
- $[K^+]_i$ = concentration intracellulaire de K^+ ;
- $[K^+]_e$ = concentration extracellulaire de K^+.

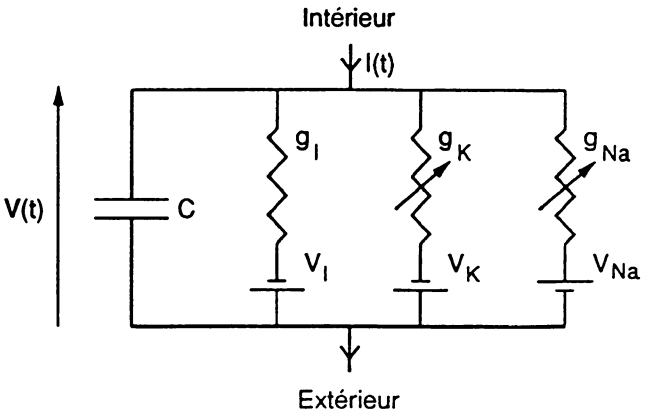


Figure 2.3 Circuit électrique équivalent de la membrane du neurone avec les courants de fuite (l), potassique (K) et sodique (Na).

En conséquence, E = – 94 mV puisque $[K^+]_i$ = 140 mEq/l et $[K^+]_e$ = 4 mEq/l.

Manipulation 1 : influence des concentrations ioniques internes et externes.

Néanmoins, pour de faibles valeurs de $[K^+]_e$, la valeur observée du potentiel E est moins négative que la valeur calculée par l'équation de Nernst (figure 2.4). Cela suggère que d'autres ions entrent en jeu.

Contribution du potentiel de diffusion d'autres ions

La différence entre le résultat de l'équation de Nernst et la valeur observée de V_m disparaît lorsque le Na^+ extracellulaire est remplacé par un cation organique. Il doit donc exister un flux entrant de Na^+ qui réduit la différence de potentiel. Pour tenir compte de cette faible perméabilité de la membrane aux ions Na^+, l'équation de Goldman doit être appliquée :

$$E = -61 \times \log \frac{P_K\left[K^+\right]i + P_{Na}\left[Na^+\right]i}{P_K\left[K^+\right]e + P_{Na}\left[Na^+\right]e}$$

$$E = -61 \times \log \frac{(1 \times 140) + (0{,}01 \times 14)}{(1 \times 4) + (0{,}01 \times 142)}$$

$$E = -86\,\text{mV}$$

où P_i = coefficients de perméabilité de l'ion i.

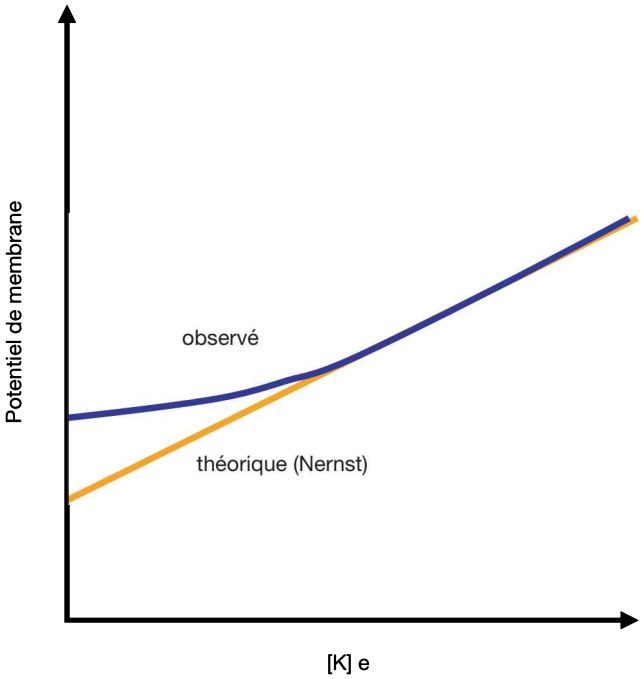


Figure 2.4 Déviation du potentiel de membrane (en ordonnée) par rapport aux prédictions de la loi de Nernst lorsque l'on fait varier la concentration de potassium extracellulaire (en abscisse).

Contribution de la pompe Na^+/K^+-ATPase

La pompe Na^+/K^+-ATPase provoque la sortie de 3 Na^+ et l'entrée de 2 K^+, donc la perte d'une charge $^+$ intracellulaire pour chaque cycle. Ainsi, cette pompe est dite électrogène car elle hyperpolarise un peu plus (de quelques millivolts) la membrane.

Variations du potentiel de repos

Ainsi, le potentiel de repos d'un neurone est principalement dû au gradient de concentration de K^+. Au repos, la membrane n'est que légèrement perméable aux ions Na^+, mais si la perméabilité au Na^+ augmente, ce dernier rentre dans la cellule et la *dépolarise* (rend moins négatif le potentiel de membrane qui se rapproche de 0 V). Si c'est la perméabilité au K^+ qui augmente, celui-ci sort de la cellule, ce qui diminue la quantité de charges positives intracellulaires, et donc *hyperpolarise* la cellule (rend plus négatif le potentiel de membrane qui s'éloigne de 0 V). Le même résultat est obtenu si des ions Cl^- entrent dans la cellule car cela augmente la quantité de charges négatives intracellulaires.

Manipulation 2 : influence des variations de conductance ionique sur la valeur du potentiel de repos.

Il est important de comprendre qu'un changement de potentiel de membrane de –70 mV à une valeur positive telle que +30 mV ne signifie pas que les gradients de concentration ioniques se sont inversés ! Un changement important de potentiel de membrane se produit avec le mouvement d'un très petit nombre d'ions. Par exemple, pour changer le potentiel de membrane de 100 mV, seulement un ion K^+ sur 100 000 ions K^+ doit entrer ou sortir de la cellule. C'est une fraction si petite par rapport à la quantité d'ions K^+ présents dans la cellule que la concentration intracellulaire de K^+ demeure pratiquement inchangée.

Enfin, le potentiel de repos d'un neurone en conditions physiologiques n'est jamais parfaitement stable, car il existe une multitude de synapses qui couvrent le corps cellulaire, qui soit déchargent de manière asynchrone, soit sont le siège d'une libération au hasard de quelques quanta de neurotransmetteurs. Cela contribue à créer des fluctuations aléatoires qui constituent ce qu'il est convenu d'appeler le *bruit synaptique*.

Manipulation 3 : influence de multiples synapses qui arrivent sur le neurone.

Contrôle de la perméabilité des canaux ioniques

La perméabilité des canaux ioniques n'est pas figée. Elle varie en permanence en fonction de divers facteurs, comme le potentiel de la membrane, la présence de substances

chimiques dans le milieu extracellulaire, l'arrivée d'influx électriques sur le neurone, etc. Les canaux sont généralement appelés en leur associant le nom de l'ion qu'ils peuvent laisser passer. Les principaux canaux ioniques concernés sont les canaux Na^+, K^+, Cl^- et Ca^{++} (figure 2.5). Ceux-ci sont sélectifs, mais il en existe des moins sélectifs, pouvant laisser passer plusieurs types d'ions. Certains sont ouverts en permanence (canaux de fuite), d'autres peuvent avoir une ou plusieurs « portes » qui peuvent s'ouvrir ou se fermer en réponse à des stimuli spécifiques. On distingue trois types de canaux ioniques en fonction de leur mode de fonctionnement :

- canaux activés mécaniquement : on les trouve essentiellement sur la membrane des récepteurs sensoriels. Lors de l'étirement de la membrane ou de sa mise sous pression, les canaux se déforment et laissent passer les ions ;
- canaux activés chimiquement : ce sont ceux qui se trouvent sur la plupart des neurones et répondent à une grande variété de ligands, comme les neurotransmetteurs, les neuromodulateurs, les molécules signalisatrices intracellulaires, ou les molécules pharmacologiquement actives ;
- canaux activés électriquement : ils sont activés par les variations du potentiel de membrane (donc aussi appelés canaux voltage-dépendants). Le fonctionnement de ces canaux est fondé sur le fait que leurs « portes » ont des probabilités d'ouverture (ou de fermeture) qui varient en fonction du voltage. Certains canaux de fuite sont en fait des canaux voltage-dépendants ouverts en permanence lorsque la membrane est à son potentiel de repos, mais qui peuvent se fermer pour d'autres valeurs de V_m. Ces canaux sont les responsables du déclenchement et de la propagation du potentiel d'action.

Manipulation 4 : influence d'une seule synapse excitatrice ou inhibitrice qui arrive sur le neurone.

Manipulation 5 : influence d'une impulsion électrique qui arrive sur la membrane du neurone.

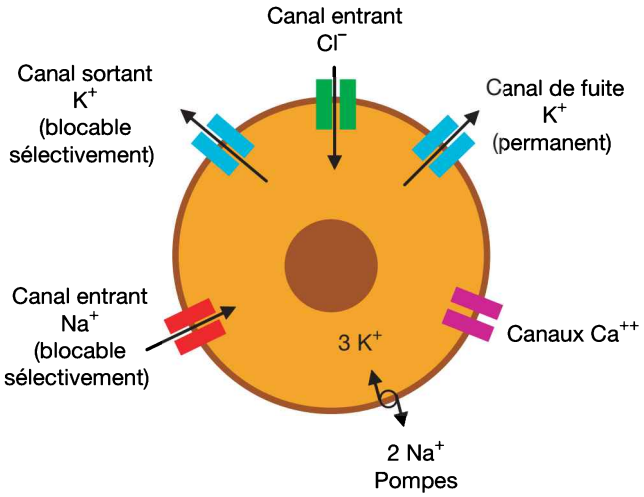


Figure 2.5 Les principaux canaux ioniques et les mouvements d'ions à travers la membrane du neurone.

Étant donné les gradients ioniques, en conditions physiologiques, l'ouverture de canaux conduit généralement à une sortie de K^+ et à une entrée de Na^+, Ca^{++} et Cl^-. L'action conjuguée de ces différents types de canaux détermine la valeur du potentiel de membrane et va contribuer à créer des signaux électriques. Ceux-ci vont être de deux types : soit les potentiels postsynaptiques, soit les potentiels d'action. Très schématiquement, les *potentiels postsynaptiques* restent locaux, et l'amplitude des signaux électriques qu'ils engendrent (≈ 1–10 mV) diminue avec la distance. Les *potentiels d'action* sont des signaux autorégénérés de grande amplitude (≈ 100 mV) qui se propagent sans décrément sur de grandes distances.

Potentiels postsynaptiques

Les potentiels postsynaptiques sont des variations locales du potentiel de membrane. Ce sont des dépolarisations et des hyperpolarisations. On peut les enregistrer près des boutons synaptiques arrivant sur les dendrites, le corps cellulaire ou près de la naissance de l'axone. Ils ont une amplitude proportionnelle à la quantité d'ions entrants ou sortants du fait de l'ouverture des canaux ioniques. Il s'agit d'un phénomène électrique local qui décroît en moyenne en fonction du carré de la distance (en moyenne car le milieu n'est pas homogène). Cela fait que ce potentiel apparaîtra de faible amplitude si on l'enregistre à distance de son lieu de naissance.

Ces variations du potentiel de membrane sont dues à une entrée d'ions par leurs canaux, elle-même due soit à un étirement de la membrane (canaux activés mécaniquement), soit à l'arrivée d'un influx nerveux libérant un neurotransmetteur (canaux activés chimiquement), soit encore à une stimulation électrique (canaux activés électriquement). Il faut évidemment considérer qu'on est en présence d'une population de canaux ioniques, et que les phénomènes que l'on décrit ici sont gouvernés par des probabilités d'ouverture de canaux au sein de cette population, et non d'ouverture d'un canal unique.

Si le potentiel postsynaptique est peu ample, il ne va pas perturber le potentiel de membrane très loin du lieu initial. En effet, il existe au niveau du soma des courants de fuite qui permettent aux ions de ressortir (ou rerentrer selon l'ion impliqué), ce qui va atténuer rapidement l'amplitude du phénomène. Plus le potentiel postsynaptique est ample, plus il risque d'affecter le comportement du neurone. Si l'ion impliqué est du K^+ ou du Cl^-, cela entraîne une hyperpolarisation, qui rendra la cellule moins excitable. En revanche, si l'ion est du Na^+, cela entraîne une dépolarisation dont les conséquences peuvent être majeures si elle atteint le segment initial de l'axone (collet de l'axone ou cône d'émergence).

Cette zone (appelée zone de déclenchement ou *trigger zone*) est très riche en canaux Na^+ voltage-dépendants. Elle est très sensible aux variations de potentiel de membrane, qui vont ouvrir les nombreux canaux sodiques. Cela va entraîner un afflux d'ions Na^+ qui vont dépolariser davantage la cellule et amener le potentiel de membrane à une valeur appelée potentiel seuil, *seuil de décharge* ou *seuil liminaire*. Ce seuil varie en fonction du type de neurone ; il est d'environ −55 mV dans le neurone de mammifère. Tant que le potentiel est inférieur à ce seuil, il ne se passe rien de plus qu'une fluctuation de potentiel (on parle de potentiel

infraliminaire), mais s'il atteint ce seuil (on parle de potentiel *supraliminaire*), un potentiel d'action naît, qui, lui, va se propager le long de l'axone, jusqu'à son extrémité, sans diminuer de taille.

Manipulation 6 : notion de seuil.

La dépolarisation nécessaire pour atteindre le seuil de décharge est normalement produite par l'arrivée de potentiels d'action d'autres neurones arrivant sur une *synapse*. Au niveau de celle-ci se trouvent des canaux ioniques activés chimiquement par les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (voir plus loin). S'il s'agit de canaux Na^+ ou Ca^{++}, on obtiendra une dépolarisation ; s'il s'agit de canaux K^+ ou Cl^-, on obtiendra une hyperpolarisation. Ces variations de potentiel graduées portent le nom de potentiel postsynaptique excitateur (PPSE ou EPSP pour *excitatory postsynaptic potential*) ou inhibiteur (PPSI ou IPSP pour *inhibitory postsynaptic potential*). Elles ont un temps de montée (ou de descente) d'environ 2 à 5 ms, et un temps de retour pouvant aller de 10 à 100 ms, parfois plus, en fonction, entre autres, des neurotransmetteurs impliqués et de la constante de temps de la membrane du neurone. Il s'agit de phénomènes électriques locaux, ayant leur maximum d'amplitude au voisinage de la synapse, et d'amplitude décroissante au fur et à mesure que l'on s'en éloigne.

Si plusieurs synapses sont activées simultanément, les EPSP et IPSP se somment algébriquement. On parle de *sommation spatiale* car il s'agit de la sommation de plusieurs variations de potentiel survenant en plusieurs lieux de l'espace cellulaire.

Si une synapse est activée plusieurs fois de suite, les EPSP ou les IPSP se somment aussi algébriquement au cours du temps, et s'ils sont suffisamment rapprochés, avant le retour à la valeur de repos, leur somme augmente progressivement. On parle de *sommation temporelle* car il s'agit de la sommation de plusieurs variations de potentiel survenant séquentiellement en un endroit.

Manipulation 7 : sommations spatiale et temporelle.

La figure 2.6 montre schématiquement ces différentes situations. Lorsque le potentiel de membrane atteint le seuil de décharge au niveau de la zone du collet de l'axone, un potentiel d'action est déclenché.

Potentiel d'action

Le *potentiel d'action*, également connu sous le nom de *spike* (pointe), est le signal électrique élémentaire du système nerveux. Il diffère des potentiels gradués de plusieurs manières : les potentiels d'action sont tous identiques pour un même neurone, et ils ne diminuent ni d'amplitude, ni de durée au cours de leur progression sur l'axone.

Les enregistrements des potentiels d'action montrent qu'il s'agit d'une dépolarisation brutale, rapide (environ 1 ms) et réversible, d'environ 100 mV d'amplitude. C'est un phénomène en tout ou rien, parce qu'il se produit avec une dépolarisation maximale si le stimulus déclenchant fait que le V_m atteint le seuil, ou ne se produit pas si le V_m reste au-dessous du seuil.

Manipulation 8 : effet d'une augmentation du potentiel de membrane.

Le potentiel d'action se propage le long de l'axone tout en restant constant car en fait c'est ce phénomène de tout ou rien qui s'autorégénère lors de sa progression (voir la section sur la propagation du potentiel d'action). Un potentiel

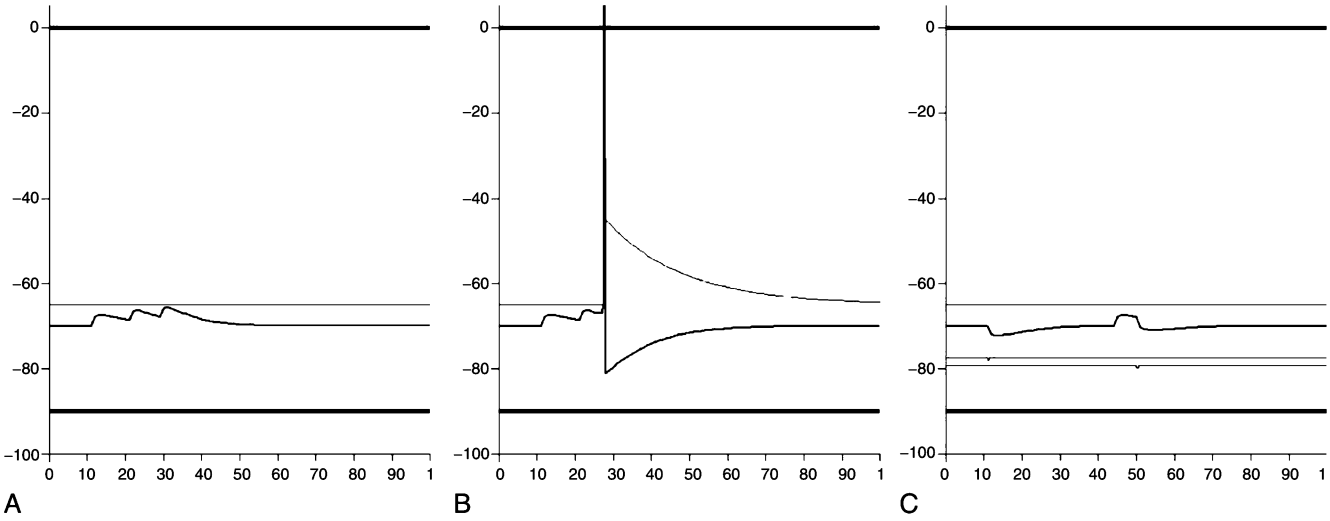


Figure 2.6 Sommation des potentiels postsynaptiques. À gauche : sommation temporelle de trois EPSP ; le troisième arrivant un peu tard, le seuil (ligne horizontale grise) n'est pas atteint. Au centre : on a avancé un peu le troisième EPSP, le seuil est atteint et un potentiel d'action apparaît ; on note le potentiel, la phase réfractaire relative durant laquelle le seuil s'élève avant de revenir exponentiellement à sa valeur de repos. À droite : un IPSP à 10 ms, suivi d'un EPSP à 45 ms, auquel se somme un second IPSP à 50 ms (neurone simulé avec un modèle de type *leaky-integrator*, en utilisant le simulateur P_neuron de XNBC (https://sourceforge.net/projects/xnbc/) ; le potentiel d'action n'est pas simulé, seulement indiqué par le trait vertical).

d'action mesuré à l'extrémité distale d'un axone est identique au potentiel d'action né au niveau de la zone de déclenchement. Cette propriété est essentielle pour la transmission sur de longues distances, comme celles existant entre le bout de l'orteil et la moelle.

Décours temporel du potentiel d'action

Le potentiel d'action présente un décours temporel en quatre phases (figure 2.7) :

- prépotentiel, qui est en fait l'EPSP qui va déclencher le potentiel d'action, mais qui n'est visible que lorsque le V_m est enregistré dans le corps du neurone. Cette phase n'est pas visible sur un potentiel d'action enregistré dans un axone ;
- dépolarisation rapide : d'une amplitude voisine de 80 mV, elle est rapide (< 1 m/s) et atteint +30 mV au sommet (*overshoot*) ;
- repolarisation rapide : le potentiel de membrane revient rapidement à sa valeur initiale et même plus basse (–90 mV). Ces deux phases constituent la *période réfractaire absolue* car le neurone est insensible à tout stimulus ;
- hyperpolarisation post-*spike* ou *période réfractaire relative* : la cellule est moins facilement excitable car elle est hyperpolarisée, mais aussi parce que la membrane est moins résistante (shunt post-*spike*) du fait du « stress » membranaire durant le potentiel d'action (un grand nombre de canaux Na^+ et K^+ sont ouverts). Cette phase peut être assez longue, en fonction de la cellule et de la constante de temps de sa membrane. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne temporellement du déclenchement du potentiel d'action, la membrane retrouve sa résistance, car les canaux se referment progressivement, ce qui est attesté par la ré-augmentation croissante du bruit synaptique qui disparaît pendant le potentiel d'action.

Manipulation 9 : période réfractaire relative et période réfractaire absolue.

Genèse du potentiel d'action

Les variations du potentiel de membrane lors du potentiel d'action sont dues à des flux d'ions à travers la membrane : la dépolarisation est due à une augmentation de la conductance membranaire pour le Na^+, comme au cours d'un EPSP. Pour que le potentiel d'action puisse se développer, il faut que le seuil liminaire soit franchi afin que la probabilité d'ouverture des canaux Na^+ augmente et que les systèmes régénératifs puissent s'enclencher (figure 2.8).

L'augmentation de la conductance membranaire pour Na^+ implique l'ouverture de canaux sodiques voltage-dépendants. C'est la dépolarisation de la membrane qui va augmenter la probabilité d'ouverture des canaux ioniques. Ces canaux possèdent deux types de portes : trois portes d'activation et une d'inactivation (schématisées sur la figure 2.9 par deux portes : une d'activation et une d'inac-

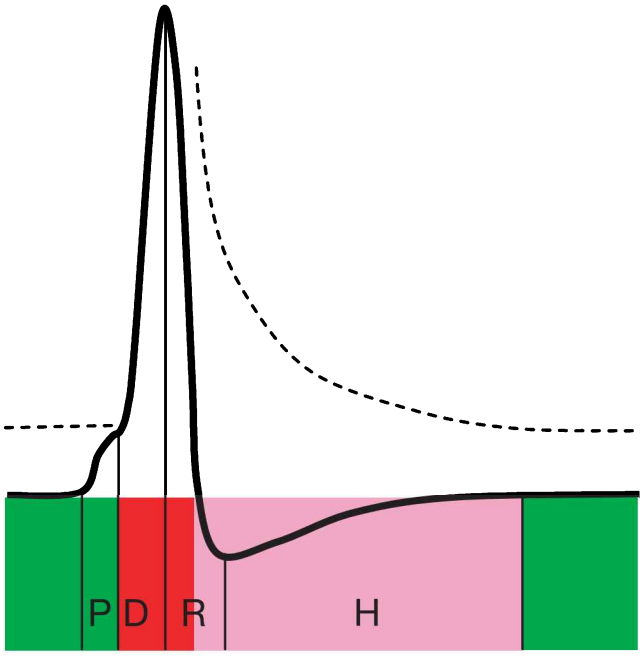


Figure 2.7 Le potentiel d'action et ses quatre phases. P : prépotentiel ; D : dépolarisation rapide ; R : repolarisation rapide ; H : hyperpolarisation post-*spike*. En tireté : évolution temporelle du seuil liminaire. En vert : le neurone est normalement excitable ; en rouge : période réfractaire absolue ; en rose : période réfractaire relative.

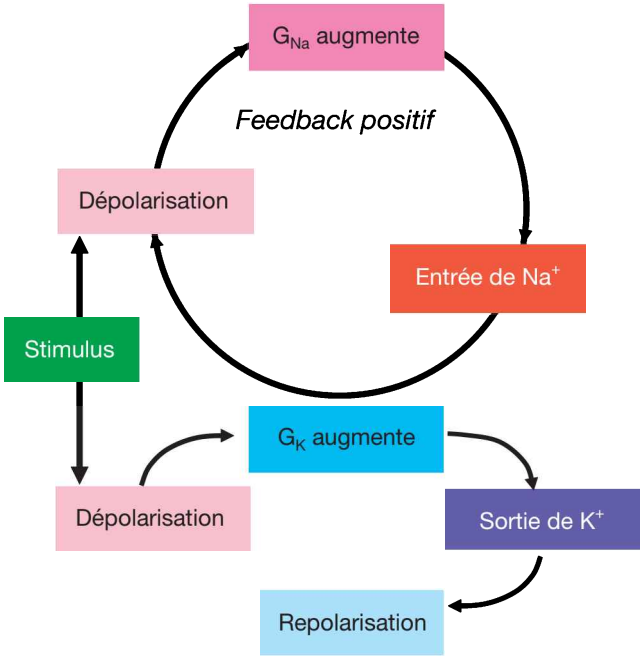


Figure 2.8 Effets de la dépolarisation de la membrane qui vont induire la génération du potentiel d'action.

tivation). Au potentiel de repos (–70 mV), les portes d'activation sont fermées et empêchent l'entrée de Na^+ dans le neurone. L'élévation du potentiel de membrane au-dessus du seuil liminaire modifie la configuration du canal et entraîne l'ouverture des portes d'activation. L'entrée de Na^+ qui en résulte amplifie la dépolarisation. Après 0,2 à 0,3 ms, la configuration du canal change à nouveau, entraînant la fermeture de la porte d'inactivation. L'entrée de Na^+ est bloquée, et la repolarisation s'amorce.

La repolarisation est due à la fois à une inactivation de la conductance pour Na^+ et à une activation de la conductance pour le K^+. L'augmentation de la conductance membranaire pour K^+ est due à l'ouverture de canaux potassiques voltage-dépendants. Ces canaux possèdent un seul type de porte (quatre par canal, schématisées par une porte unique sur la figure 2.2). Au potentiel de repos, ces portes sont fermées et empêchent la sortie de K^+ du neurone. Ce processus est plus lent que celui concernant les canaux sodiques, et la sortie de K^+ qui en résulte n'intervient qu'au moment où ceux-ci s'inactivent. La sortie de K^+ accélère donc la repolarisation déjà amorcée : c'est la *rectification retardée*. Une nouvelle activation du neurone ne sera possible que lorsque le potentiel de repos sera rétabli grâce aux pompes Na/K.

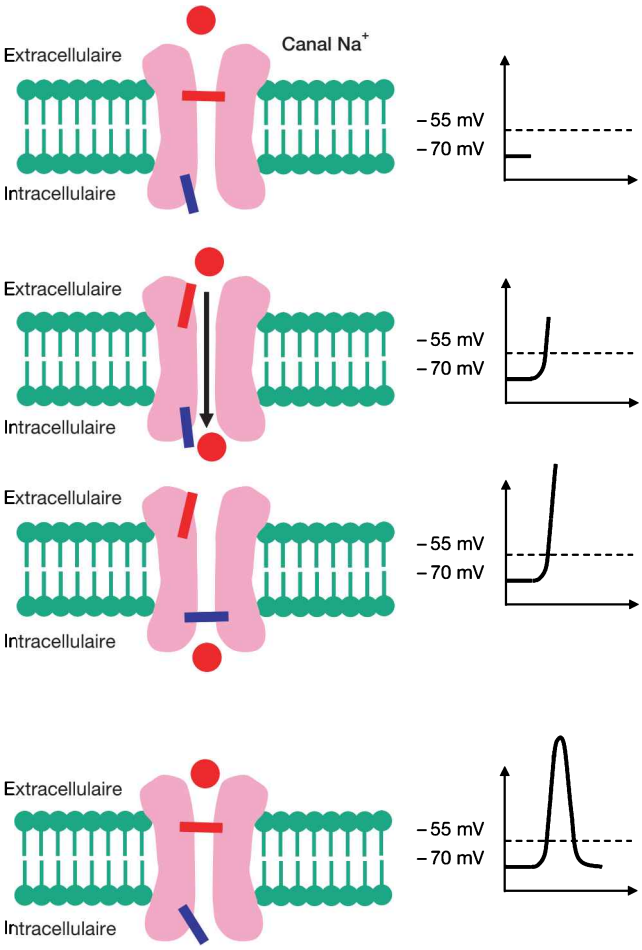


Figure 2.9 Les différentes étapes de la genèse du potentiel d'action au niveau du canal Na^+. En rouge : la porte d'activation. En bleu : la porte d'inactivation. À droite : le potentiel de membrane au cours de ces quatre étapes. Le comportement du canal K^+, plus simple (une porte d'activation uniquement), n'est pas représenté.

Nous devons la description des mécanismes conduisant à la genèse d'un potentiel d'action à Hodgkin et Huxley (prix Nobel de physiologie, 1972) qui ont proposé un modèle mathématique explicatif dès 1952, à la suite d'expériences réalisées sur l'axone géant de calmar, en utilisant la technique dite du potentiel imposé (*voltage clamp*) : on maintient la membrane à un potentiel donné (le potentiel de repos, par exemple), puis on passe brusquement à un autre potentiel (à un niveau dépolarisé, par exemple). Les variations du courant électrique nécessaires pour maintenir le potentiel de membrane stable sont donc l'image des flux ioniques transmembranaires. On mesure le courant membranaire résultant, composé d'un courant capacitif et d'un courant dû au passage d'ions à travers la membrane (voir circuit électrique équivalent) :

$$I = C\left(dV/dt\right) + I\,\text{ionique}$$

Une fois le potentiel passé à sa nouvelle valeur, (dV/dt) = 0 et il ne reste plus que le courant ionique I ionique.

Manipulation 10 : expérience de voltage imposé (*voltage clamp*).

Connaissant le voltage impose V et mesurant le courant résultant I, il est simple de calculer la conductance (1/R) de la membrane en utilisant la loi d'Ohm ($V = R \times I$). Pour identifier la nature de ces flux ioniques, on analyse l'effet de substances qui bloquent l'activité de canaux ioniques voltage-dépendants spécifiques : la tétrodotoxine (TTX) bloque sélectivement les canaux Na^+ et le tétraéthylamonium (TEA) bloque sélectivement les canaux K^+. Il est ainsi aisé de mesurer le courant dû à K^+ en présence de TTX ou à Na^+ en présence de TEA (figure 2.10).

Manipulation 11 : effet du blocage de canaux ioniques.

L'étude des courants ioniques sur l'axone géant de calmar a montré qu'une hyperpolarisation entraîne un très faible courant entrant, alors qu'une dépolarisation entraîne un courant entrant très important qui s'inactive et est remplacé par un courant sortant d'amplitude équivalente (voir figure 2.10). Hodgkin et Huxley ont démontré que le courant ionique est divisé en composantes dues au passage d'ions K^+ (I_K, sortant), d'ions Na^+ (I_{Na}, entrant) et d'une faible composante due à d'autres ions (I_l, appelée courant de fuite – l pour *leak*). Comme il existe un type de canal par type d'ion, le courant à travers chaque canal est égal au produit de la conductance

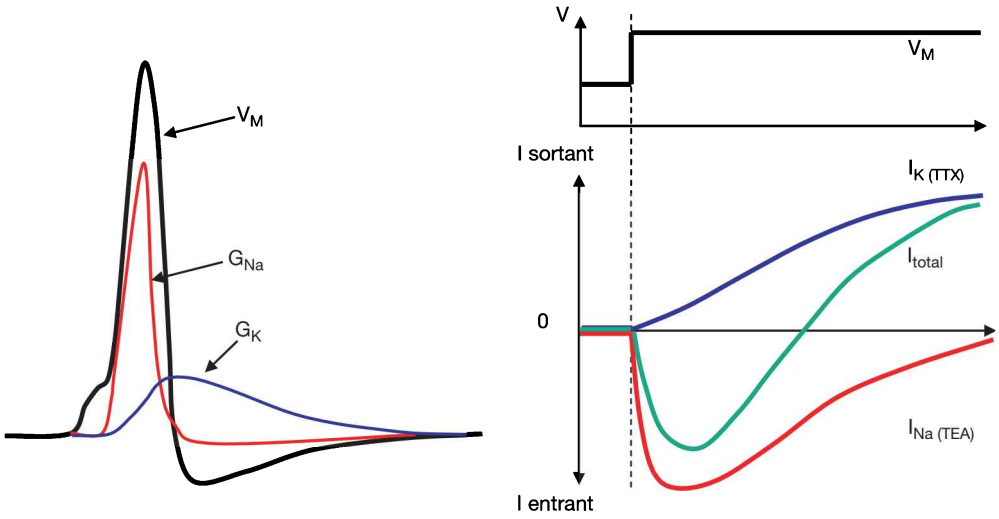


Figure 2.10 Le potentiel d'action avec, à gauche, l'évolution temporelle du potentiel de membrane (en noir) et des conductances de Na^+ (en rouge) et de K^+ (en bleu). À droite : courants transmembranaires lors d'une expérience de voltage imposé. Vers le bas : courant entrant dans la cellule. Vers le haut : courant sortant de la cellule. En rouge : courant entrant sodique seul (les canaux potassiques sont bloqués par le tétraéthylamonium [TEA]). En bleu : courant sortant potassique seul (les canaux sodiques sont bloqués par la tétrodotoxine [TTX]). En vert : le courant transmembranaire total. En haut : le voltage imposé à la membrane.

du canal G par la différence de potentiel entre le potentiel de membrane et le potentiel d'équilibre de l'ion considéré (potentiel de Nernst). Le courant I_i pour un ion i peut donc s'écrire :

$$I_i = G_i\left(V - E_i\right)$$

où G_i est la conductance pour l'ion i, V est le potentiel de membrane et E_i le potentiel de Nernst pour l'ion i. E_i est aussi appelé *potentiel d'inversion* du courant associé à l'ion i, puisque si $V = E_i$ le courant I_i est nul et s'inverse si $V < E_i$. La convention utilisée ici est que si I_i est positif le courant est sortant.

Manipulation 12 : le potentiel d'inversion.

Le courant global traversant la membrane est donc :

$$I = G\left(V - E_R\right) = G_K\left(V - E_K\right) + G_{Na}\left(V - E_{Na}\right) + G_i\left(V - E_i\right)$$

L'hypothèse de base est que C, Ge, E_l, E_K et E_{Na} sont constants, tandis que G_K et G_{Na} varient en fonction du temps et du potentiel de membrane. On dit que ces conductances sont *voltage-dépendantes*. Une dépolarisation entraîne un accroissement transitoire de G_{Na} et un accroissement plus lent mais maintenu de G_K, ce qui explique le courant entrant puis sortant de la figure 2.10.

Le modèle mathématique proposé par Hodgkin et Huxley est encore utilisé pour comprendre le fonctionnement du système nerveux en utilisant les techniques de neurobiologie numérique.

Si l'on injecte un courant continu dans le neurone à l'aide d'une électrode intracellulaire, on va déclencher des potentiels d'action tant que durera l'injection de courant. La fréquence des potentiels d'action est proportionnelle à l'intensité du courant injecté, car plus l'intensité est forte, plus le seuil liminaire est rapidement atteint, et donc plus le potentiel suivant arrive tôt. Si un bruit aléatoire arrive sur la membrane, ce qui est normalement le cas dans les neurones lorsqu'ils sont enregistrés au sein du tissu nerveux, puisque de nombreuses synapses arrivent sur eux, des potentiels peuvent survenir de manière aléatoire (figure 2.11).

Manipulation 13 : la forme du potentiel d'action.

Les neurones autorythmiques

Certains neurones ont des propriétés particulières, données par une membrane dont les pompes Na/K ne sont pas capables de compenser l'entrée de sodium, ou des canaux de fuite laissant entrer trop de sodium. Ces cellules sont incapables de maintenir leur potentiel de membrane à une valeur fixe, et celui-ci remonte plus ou moins lentement selon les cellules, et atteint le seuil liminaire, ce qui déclenche un potentiel d'action. Après celui-ci, le potentiel remonte jusqu'à atteindre à nouveau le seuil et le cycle recommence. Tout se passe comme si le seuil liminaire se trouvait à une valeur inférieure au potentiel de repos. On appelle ces neurones des *neurones autorythmiques* ou *pacemakers*. La fréquence de la décharge est extrêmement régulière sur un même neurone, et varie en fonction de plusieurs paramètres, dont la constante de temps de la membrane du neurone.

Manipulation 14 : la fréquence du potentiel d'action.

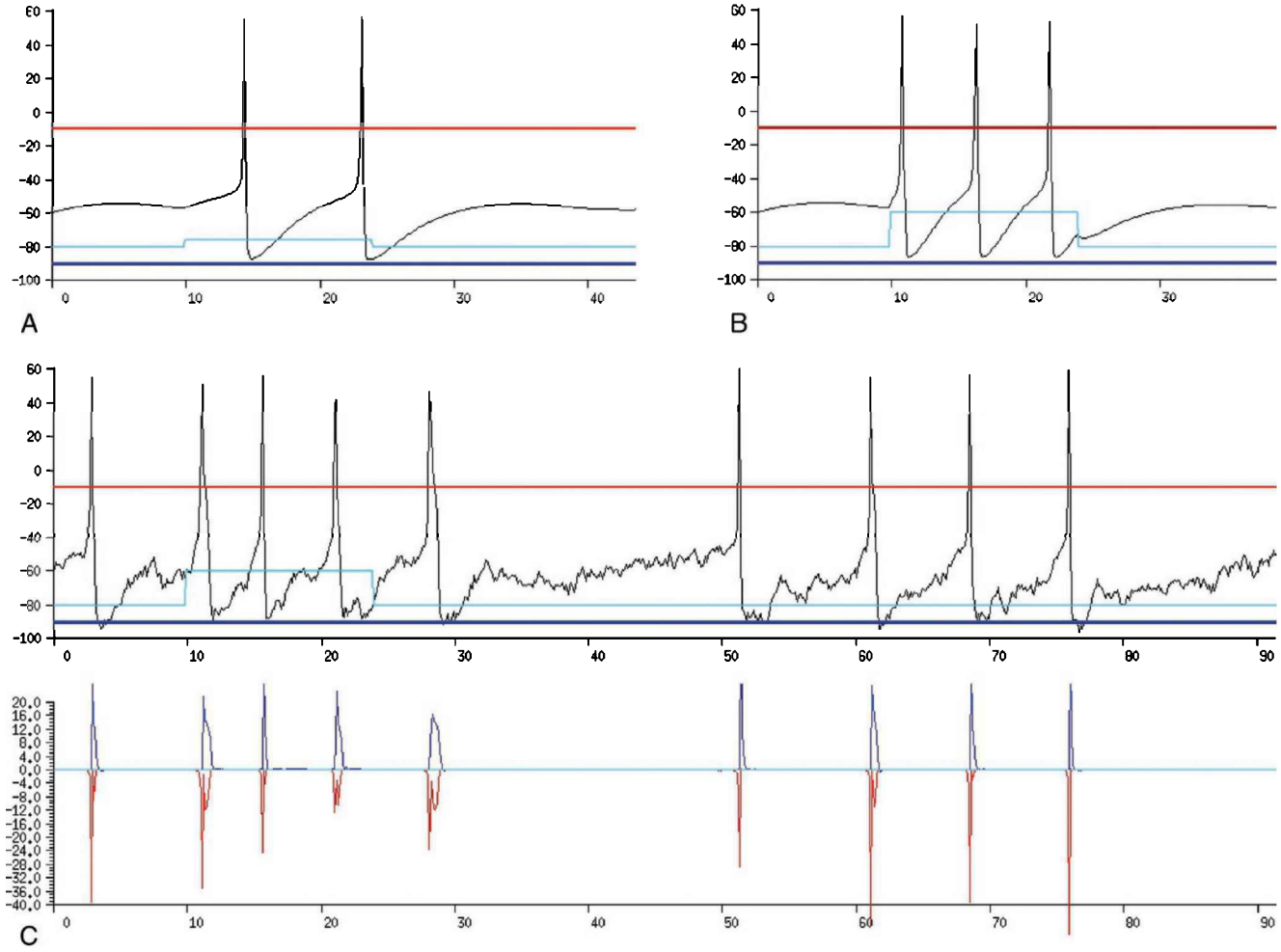


Figure 2.11 Effet d'une injection de courant (trait bleu ciel de 10 à 25 ms) sur la fréquence des potentiels d'action. En haut à gauche : intensité faible ; en haut à droite : intensité forte. En bas : comme en haut à droite, mais du bruit synaptique a été ajouté. En dessous, en rouge : le courant sodique sortant ; en bleu : le courant potassique entrant. Remarquer que les courants sont perturbés par la présence de bruit (neurone simulé avec les équations de Hodgkin-Huxley, en utilisant le simulateur G_neuron de XNBC).

Pathologies des canaux ioniques

Il existe des maladies touchant les canaux ioniques, généralement génétiques, dues à des mutations des protéines des canaux. Elles affectent les tissus excitables (muscles, cœur, système nerveux). Difficilement accessible aux expérimentations, ce type d'affection bénéficie des techniques de neurobiologie numérique qui permettent de simuler le comportement des différents canaux. En utilisant des modèles dérivés du modèle de Hodgkin-Huxley dans des expériences dites *in silicio*, il est possible de tester, proposer et éventuellement valider des hypothèses.

Les patients présentant une *paralysie périodique hyperkaliémique* (PPH), une maladie héréditaire, souffrent d'épisodes de rigidité musculaire myotonique et de paralysie flasque, pendant lesquels la kaliémie augmente. Cela vient du fait que les canaux Na^+ des fibres musculaires ne s'inactivent pas. Il a été montré que 2 % de canaux sodiques atteints de l'incapacité de s'inactiver suffisent à provoquer les symptômes. Suite au mécanisme du potentiel d'action expliqué auparavant, si les canaux de Na^+ ne s'inactivent pas complètement, le Na^+ continue à entrer dans le neurone, entraînant des décharges continues de potentiels d'action. Cela provoque une accumulation extracellulaire anormale de K^+ qui produit l'hyperkaliémie observée et la myotonie. Conjointement, l'accroissement de Na^+ intracellulaire et la sortie du K^+ amènent le potentiel de membrane si haut qu'il inactive la fibre et cause la paralysie. Puis, les valeurs des concentrations ioniques se normalisent ; le processus est donc prêt à recommencer, d'où le terme de périodique.

Pendant la crise de *petit mal épileptique* (caractérisé par des absences), il existe des pointes-ondes sur l'EEG (voir chapitre 22) qui sont supprimées par l'éthosuximide (anti-épileptique). Des études pharmacologiques ont prouvé que celui-ci agit en diminuant le courant de calcique à bas seuil (I_T) dans des neurones thalamiques, suggérant que cela pourrait être un mécanisme de son action thérapeutique, mais sans aucune preuve pour faire un rapport entre I_T et la suppression des pointes-ondes. Les simulations numériques de ce système ont mis en évidence que la diminution de I_T dans des neurones thalamiques pourrait supprimer sélectivement les pointes-ondes dans le modèle, tout en laissant la production de potentiels d'action inchangée. Cela a permis de proposer un mécanisme par lequel l'éthosuximide pourrait supprimer les absences du petit mal épileptique, en empêchant sélectivement la production de pointes-ondes tout en laissant les neurones thalamiques répondre normalement aux stimulus habituels.

Propagation du potentiel d'action

Une fois né au niveau du segment initial de l'axone, le potentiel d'action va se propager, non pas comme une onde se propage sur un câble électrique en cuivre, en perdant de son amplitude du fait des résistances électriques rencontrées, mais en se recréant à l'identique de proche en proche, et donc sans aucune atténuation.

Propagation du potentiel d'action dans les axones non myélinisés

À l'endroit où se génère le potentiel d'action, l'entrée massive d'ions Na^+ dans la cellule crée une zone positive en intracellulaire par rapport à l'extracellulaire. Cela crée un dipôle induisant des courants locaux de charges électriques. Les charges positives extracellulaires qui entourent la zone dépolarisée (négative en extracellulaire) sont attirées vers cette zone, alors que les charges positives intracellulaires de la même zone sont attirées vers les zones intracellulaires négatives adjacentes (figure 2.12). Ces mouvements de charges intra- et extracellulaires contribuent à dépolariser les zones adjacentes qui atteignent le seuil de décharge et un nouveau potentiel d'action naît à côté du précédent qui est en train de disparaître. C'est ainsi que le potentiel d'action se propage sur un axone, en renaissant de proche en proche. Le potentiel d'action ne se propage que dans un sens (sans revenir en arrière) car la zone vers l'aval est au repos et donc facilement dépolarisable, alors que celle en amont est hyperpolarisée du fait du recaptage des ions K^+, et donc en phase réfractaire. C'est pourquoi on parle de conduction orthodromique des potentiels d'actions qui, naissant normalement à l'extrémité proximale de l'axone (le collet), ne peuvent pas se propager vers le corps cellulaire (cette règle générale ayant des exceptions…). On parle de conduction antidromique lorsqu'un potentiel d'action, généralement produit par un stimulus (électrique ou chimique), se propage de l'extrémité distale vers le corps cellulaire. Cependant, dans une expérience où l'on stimule un axone ailleurs que dans ses extrémités, avec un stimulus électrique supraliminaire (au-dessus du seuil), la dépolarisation induite va engendrer un potentiel d'action qui va se propager dans les deux sens, ce qui montre que l'axone lui-même n'a pas de sens de propagation privilégié : c'est l'organisation du système nerveux qui donne une direction à la propagation des potentiels d'action.

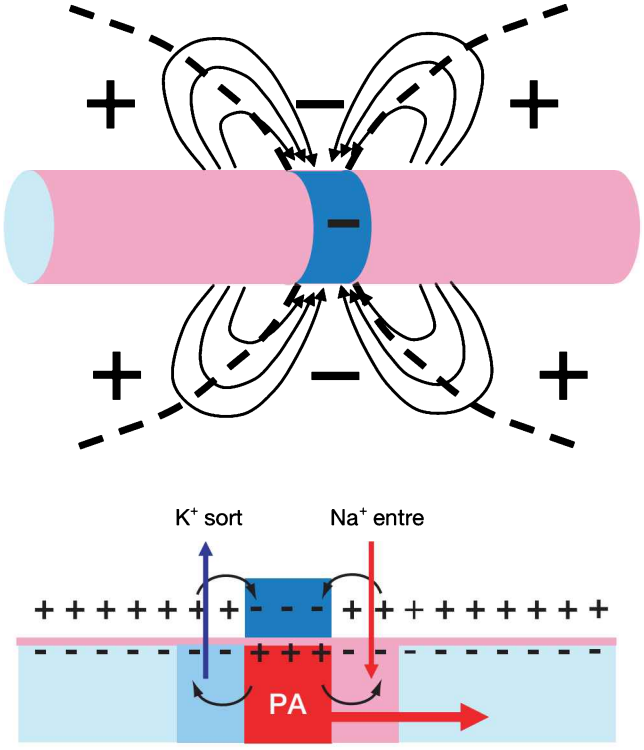


Figure 2.12 Le dipôle généré lors de la survenue d'un potentiel d'action sur un nerf. En bleu : la zone du potentiel d'action, négative en surface. En rose : la membrane au repos, recouverte de charges positives en surface. Les charges positives (la source) sont attirées par la zone négative (le puits). En bas : coupe de la membrane avec en haut l'extérieur positif et en bas l'intérieur négatif. Les courants locaux entraînent la dépolarisation qui permet au potentiel d'action d'avancer dans le sens de la grosse flèche rouge. Il ne recule pas car il laisse derrière lui une zone hyperpolarisée ne permettant pas d'atteindre le seuil liminaire.

Propagation du potentiel d'action dans les axones myélinisés

Le diamètre d'un axone change considérablement selon l'espèce et le type cellulaire. Le diamètre d'un axone géant de calmar est d'environ 500 µm (en fait il provient de la « fusion » de plusieurs axones), ceux des axones de nerf musculaire d'écrevisse et de grenouille sont d'environ 75 µm, et les axones des motoneurones de mammifères font en moyenne 10 à 15 µm. Une partie de ces axones sont entourés d'une gaine de myéline. La myéline (composée de couches alternées de lipides et peptides) est un excellent isolant qui augmente jusqu'à 5 000 fois la résistance de la membrane au passage des ions, et diminue jusqu'à 50 fois la capacité de la membrane. Cette gaine de myéline est discontinue, interrompue par les nœuds de Ranvier, petites solutions de continuité dans la gaine de myéline d'environ 1 µm de long. La distance entre les nœuds est d'environ 2 000 µm, mais elle croît avec le diamètre de la fibre. Dans les fibres nerveuses myélinisées, les nœuds de Ranvier sont les seuls endroits où le transfert d'ions a lieu. La densité des canaux ioniques est beaucoup plus grande dans ces nœuds : tandis qu'il y a seulement environ 20 canaux Na^+ par μm^2 sur un axone non myélinisé, il y en a environ 100 par μm^2 à chaque nœud de Ranvier dans un axone myélinisé. Par ailleurs, il existe sous la myéline des canaux potassiques, normalement peu fonctionnels, mais qui, en cas de démyélinisation, bloquent la conduction nerveuse (ce qui est appelé *bloc de conduction* par les cliniciens), d'autant qu'il n'existe pas de canaux sodiques entre les nœuds de Ranvier.

La baisse de la capacité de la membrane fait que les potentiels locaux croissent plus vite, et l'augmentation de la résistance fait qu'ils diminuent moins avec la distance. Dans ces conditions, et parce que tous les canaux Na^+ sont concentrés dans les nœuds de Ranvier, les potentiels d'action ne naissent qu'en ces points et leur propagation s'effectue en sautant d'un nœud à l'autre (conduction saltatoire) (figure 2.13).

Au total, la gaine de myéline permet d'une part d'augmenter de 5 à 7 fois la vitesse de conduction des fibres nerveuses, et d'autre part d'économiser l'énergie métabo-

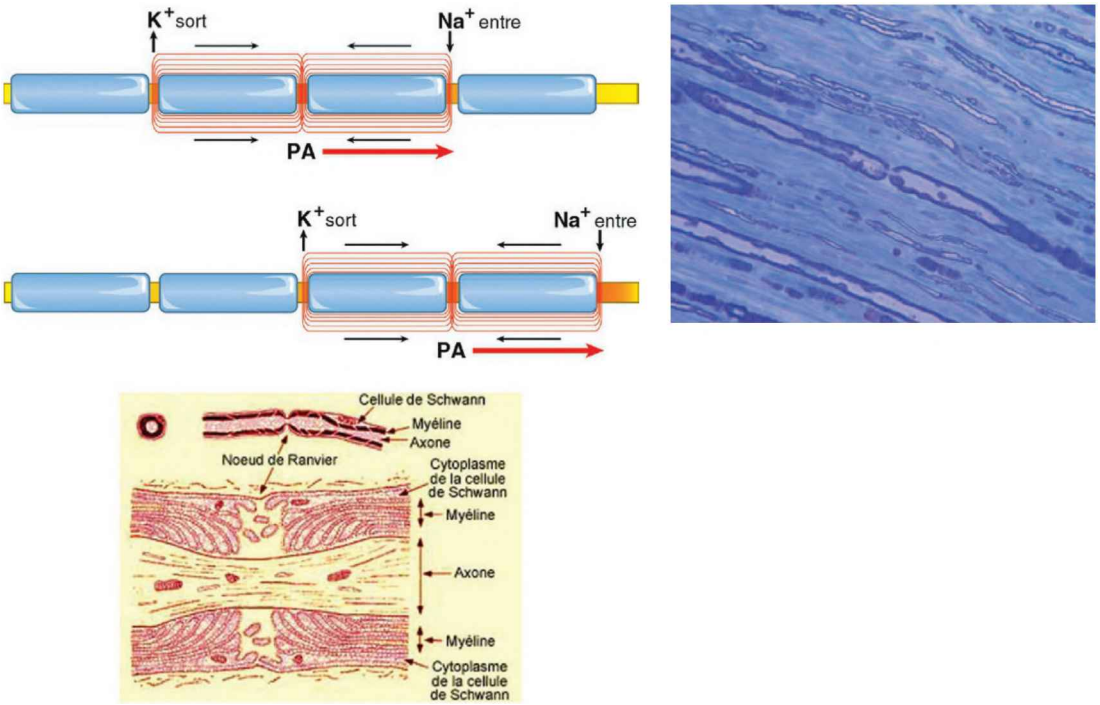


Figure 2.13 Conduction saltatoire sur un neurone myélinisé. Le potentiel d'action progresse dans le sens de la flèche rouge en sautant d'un nœud de Ranvier à l'autre. Les champs électriques sont indiqués avec les traits rouges fins. Le puits est au niveau du nœud de Ranvier central, les sources aux deux nœuds précédent et suivant. En bas à gauche : structure du nœud de Ranvier (repris du site libre de droits http://www.lecerveau.mcgill.ca/). À droite : nœuds de Ranvier sur plusieurs fibres myélinisées. *Avec l'aimable autorisation du Dr C. Prost-Squarcioni, laboratoire d'histologie, faculté de médecine Léonard de Vinci, université Paris-Nord, Bobigny.*

Tableau 2.1 **Diamètre et vitesse de conduction des différents types de fibres nerveuses.**

Type	Exemple de fonction	Diamètre (µm)	Vitesse (m/s)
Aα	Afférences des fuseaux neuromusculaires et fibres motrices efférentes (des motoneurones α)	15	100
Aβ	Afférences des récepteurs cutanés de pression	8	50
Aγ	Fibres motrices des fuseaux neuromusculaires	5	20
Aδ	Afférences des récepteurs cutanés de la douleur	3	15
B	Fibres sympathiques efférentes préganglionnaires (myélinisées)	3	7
C	Fibres sympathiques efférentes postganglionnaires (amyéliniques) et fibres somesthésiques (thermo-algésie)	0,5	1

lique puisque les échanges sont confinés aux seuls nœuds de Ranvier, qui sont des très petites régions. Enfin, comme les nœuds de Ranvier ne sont pas adjacents entre fibres, la gaine de myéline isole les axones les uns des autres et empêche qu'un potentiel d'action passant sur un axone ne vienne déclencher un potentiel d'action sur l'axone voisin par transfert de charge (phénomène connu sous le nom de conduction éphaptique).

Propagation du potentiel d'action dans les axones en fonction de leur diamètre

La vitesse de conduction des fibres nerveuses augmente proportionnellement à leur diamètre pour les fibres myélinisées, et proportionnellement à la racine carrée de leur diamètre pour les fibres amyéliniques. Une classification des fibres nerveuses a été établie en fonction de ces paramètres. Il existe une relation à peu près linéaire (loi de Hursh) entre le diamètre de la fibre myélinisée D en µm et sa vitesse de conduction v en m/s (tableau 2.1).

$$v = 6\,D$$

Autres caractéristiques en rapport avec le diamètre des axones

Le diamètre des axones, myélinisés ou non, induit d'autres caractéristiques, exploitées en expérimentation ou en clinique. Les axones de grand diamètre :

- ont un seuil de décharge plus bas que ceux de petit diamètre. Cela est dû au fait que, sur une longueur donnée, il y a plus de canaux Na^+ répartis sur la circonférence de l'axone, puisqu'elle est plus grande ;

- sont plus sensibles à la compression que ceux de petit diamètre. La compression bloque plus facilement la conduction dans les fibres de grand diamètre ;
- sont moins sensibles à l'anesthésie locale par la xylocaïne, qui bloque d'abord la conduction des petites fibres ;
- sont plus sensibles au froid, qui bloque d'abord la conduction des grosses fibres.

Enregistrement de l'activité électrique des neurones

L'activité électrique des neurones peut être enregistrée chez des animaux pour tenter de comprendre les mécanismes sous-jacents du fonctionnement du système nerveux, mais aussi chez l'homme, pour mesurer les vitesses de conduction nerveuse des nerfs périphériques (intérêt dans le diagnostic et le suivi de l'évolution des maladies démyélinisantes).

Enregistrement de l'activité cellulaire

Il est possible d'enregistrer directement l'activité cellulaire en utilisant des *microélectrodes intracellulaires*. Ces microélectrodes sont des micropipettes de verre remplies de KCl afin d'éviter un potentiel de jonction avec le milieu intrasomatique. C'est ainsi que l'on peut enregistrer des EPSP, des IPSP et des potentiels d'action (figure 2.14, en haut).

Il est également possible d'enregistrer des potentiels d'action à l'aide d'une *microélectrode extracellulaire*, qui peut être une micropipette de verre remplie de NaCl ou une microélectrode métallique. Dans ces conditions, la différence de potentiel mesurée n'est plus de l'ordre du mV mais du µV, car on enregistre alors des variations de champs électriques en milieu conducteur inhomogène. L'interprétation de données d'enregistrements extracellulaires constitue un sujet à part entière qu'on ne traitera pas ici, mais dont on expose brièvement quelques bases. La forme des potentiels enregistrés est alors très dépendante de l'orientation des fibres par rapport à l'électrode. Les électrodes enregistrent simultanément l'activité de plusieurs cellules, et donc le signal est beaucoup plus bruité. Il est nécessaire d'utiliser des logiciels ayant la tâche de séparer les différents signaux sur des critères de forme des potentiels enregistrés pour aboutir à des résultats que l'on puisse interpréter.

D'autres techniques peuvent permettre d'enregistrer l'activité électrique de cellules nerveuses lorsque celles-ci sont mises en culture, en les faisant pousser sur des électrodes multiples photogravées sur des circuits imprimés. Ces techniques sont intéressantes car elles permettent d'enregistrer simultanément, et donc de pouvoir corréler, l'activité électrique de plusieurs neurones en réseau.

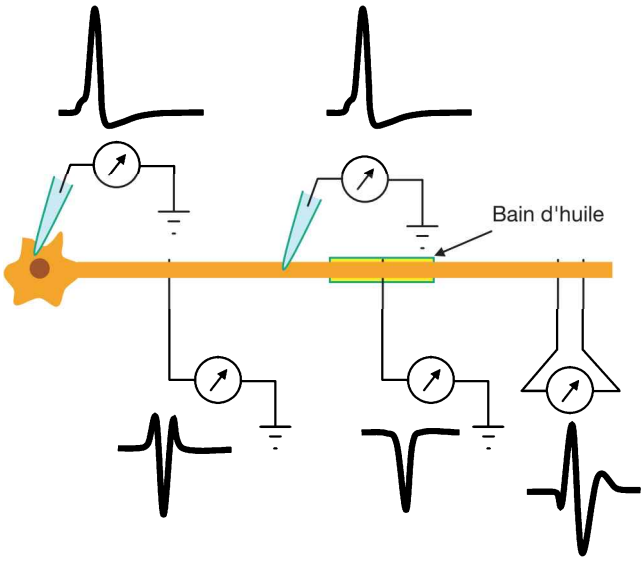


Figure 2.14 Les différents types d'enregistrement d'activité nerveuse. En haut : enregistrements intracellulaires, somatique à gauche, axonal à droite. En bas : enregistrements de nerf, monopolaire en milieu conducteur à gauche, en milieu isolant au milieu, bipolaire en milieu conducteur à droite.

Enregistrement de l'activité des fibres nerveuses « en passant »

On peut enregistrer l'activité électrique des fibres nerveuses en monopolaire ou en bipolaire :

- *enregistrement monopolaire :* l'axone ou le nerf est posé sur une électrode d'enregistrement (en général en argent) dans un bain de sérum physiologique (enregistrement en milieu conducteur) ou d'huile de paraffine (enregistrement en milieu isolant). La différence de potentiel est mesurée entre l'électrode et une électrode indifférente (la masse). En milieu conducteur, on enregistre une onde triphasique au passage du potentiel d'action du fait du dipôle qu'il produit (figure 2.14, en bas à gauche), alors qu'en milieu isolant, on n'enregistre qu'une onde monophasique du fait de l'écrasement des lignes d'équipotentiel (lignes tiretées séparant les zones positives et négatives sur la figure 2.12) le long de la fibre nerveuse (figure 2.14, en bas au milieu) ;
- *enregistrement bipolaire :* l'axone ou le nerf est posé sur deux électrodes (A et B) situées l'une à côté de l'autre. Dans ce cas, le potentiel d'action apparaît sous la forme d'une onde quadriphasique qui est la différence entre le potentiel enregistré en B et en A (VB-VA) (figure 2.14, en bas à droite).

Exploration fonctionnelle des vitesses de conduction nerveuse chez l'homme

On peut calculer de façon routinière la vitesse de conduction des grosses fibres myélinisées motrices (fibres α des motoneurones α) et sensitives cutanées (fibres II essentiellement) sur le trajet des principaux nerfs des membres.

En pratique, il faut délivrer un choc électrique bref (130 V, 10 à 40 mA, 1 ms au maximum) en regard du nerf à étudier pour engendrer un potentiel d'action synchrone de tous les axones. Ce potentiel d'action va se propager aussi bien vers la périphérie que vers la moelle. Pour étudier les fibres motrices, on recueille, avec des électrodes de surface en général, la dépolarisation des fibres musculaires d'un petit muscle innervé par le nerf (le pédieux du pied pour le nerf poplité, par exemple). Comme cet enregistrement

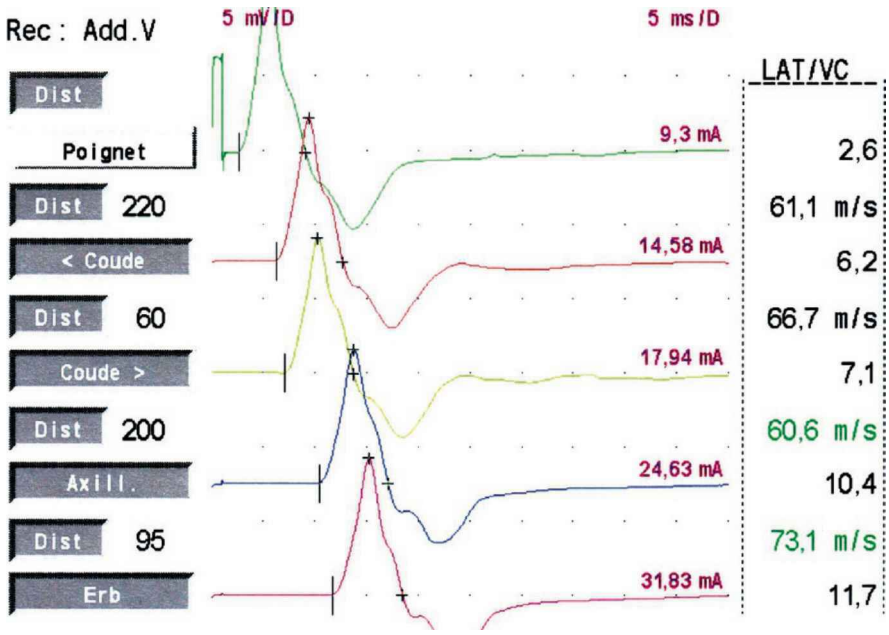


Figure 2.15 **Examen des vitesses de conduction nerveuse motrice chez l'homme.**

comporte trois éléments anatomiques successivement mis en jeu (axone, jonction neuromusculaire et membrane de la fibre musculaire), on ne peut pas mesurer directement la conduction nerveuse. C'est pourquoi l'on délivre deux stimulations à deux endroits différents du nerf et l'on calcule la différence de latence des deux réponses musculaires pour connaître le temps nécessaire aux potentiels d'action pour parcourir la distance qui sépare les deux stimulations. Le rapport avec cette distance donne la vitesse des fibres les plus rapides. Sur la figure 2.15, on observe cinq potentiels musculaires de l'abducteur du 5e doigt, après stimulation du nerf ulnaire au poignet en aval et en amont de l'épitrochlée, au creux axillaire, et au-dessus de la clavicule. La colonne de droite donne les latences des réponses et les vitesses calculées à partir des distances indiquées dans la colonne de gauche. Chez les sujets normaux, la vitesse est supérieure à 50 m/s. Le calcul de la conduction sensitive est plus facile car il n'y a pas de synapse. On mesure donc directement la distance qui sépare le point de recueil du potentiel de nerf et le point de stimulation. Les amplitudes de ces potentiels sensitifs sont de l'ordre de 20 µV et plus. L'intérêt de ces mesures est double : le ralentissement des vitesses de conduction indique une démyélinisation focale (compression) ou généralisée (polyradiculonévrite) et la réduction d'amplitude des réponses indique une dégénérescence axonale en rapport avec une neuropathie dont l'étiologie reste à définir.

Pathologies du neurone et des fibres

Perte des motoneurones : maladies de la corne antérieure de la moelle. La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une maladie dégénérative grave et handicapante qui conduit au décès dans les 3 à 5 ans qui suivent le diagnostic. Elle touche les deux sexes. La poliomyélite antérieure aiguë est l'atteinte de la moelle épinière. Elle touche le plus souvent les motoneurones des membres inférieurs. Elle est due au poliovirus, un entérovirus.

Dans les *maladies démyélinisantes*, la perte de myéline des axones peut avoir des effets dévastateurs sur la signalisation neuronale. Au niveau des systèmes nerveux central et périphérique, la perte de myéline ralentit la conduction des potentiels d'action. De plus, du fait des courants qui fuient au niveau des zones qui ne sont plus isolées, il n'y a parfois plus assez de charges pour atteindre le seuil, et la conduction des potentiels d'action s'arrête.

La *sclérose en plaques* est la plus commune et la plus connue des maladies démyélinisantes. Elle est caractérisée par une variété de plaintes neurologiques incluant fatigue, faiblesse musculaire, difficulté à marcher et perte de vision. Actuellement, on peut traiter certains des symptômes, mais pas les causes de la maladie démyélinisante elle-même. Ces causes peuvent être génétiques, ou auto-immunes.

Pathologies où la perte axonale est prédominante : essentiellement dans les pathologies du nerf périphérique : neuropathie diabétique par exemple.

This page intentionally left blank

Chapitre 3

Les synapses du système nerveux central

Gilles Huberfeld (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Le complexe synaptique comprend trois parties 30
Les neurotransmetteurs : synthèse et libération 34
Les récepteurs canaux : la neurotransmission 35
Plasticité synaptique 38
Les récepteurs couplés aux protéines G : la neuromodulation 39
Inhibition présynaptique 39
Synapses électrotoniques : les jonctions *gap* 40

Les neurones sont des cellules uniques capables de générer et de propager des variations de potentiel au niveau de leur membrane axonale dans le but de recevoir, traiter et fournir des informations aux cellules qui les environnent, parfois à des distances lointaines de leur corps cellulaire. Mais les neurones sont des cellules individualisées, sans continuité d'un neurone à l'autre. La transmission des messages, propagés le long du neurone sous la forme de variations de potentiel membranaire sous-tendues par des flux ioniques, implique donc une étape de rupture de conduction électrochimique. Elle se fait au sein d'une structure particulière, connectant deux neurones : la *synapse*. L'influx qui parcourt le premier neurone en vue d'informer le second va permettre la libération de substances chimiques dans la zone de contact des deux neurones. Il en résulte qu'un neurone a deux fonctions : une fonction de propagation des influx nerveux et une fonction sécrétrice. Les substances qui servent à transmettre l'information d'un neurone à l'autre sont nommées *neurotransmetteurs*.

Les neurones ont un corps cellulaire (soma) d'où partent deux types de prolongements, les *dendrites* et les axones. La région des dendrites et du soma dans le système nerveux central (SNC) représente la « région réceptrice » du neurone. C'est là que vont se faire les contacts avec les axones d'autres neurones ; c'est donc à ce niveau que seront délivrées les informations qui proviennent de l'extérieur. En revanche, l'axone et ses collatérales vont représenter le pôle émetteur du neurone dans la mesure où l'influx qui sera généré au niveau de la naissance de l'axone va se propager le long de celui-ci pour que son information soit transmise à d'autres neurones. L'ensemble de ces relations entre neurones va former des réseaux servant à intégrer les informations provenant de l'extérieur du système nerveux en vue de les restituer sous la forme d'une réaction appropriée aux informations qui ont été reçues. Ces réactions sont de deux types, soit motrices, soit végétatives.

Cette organisation non continue des neurones implique de changer de mode de codage de l'information. Dans l'arborisation dendritique, le message reçu par voie synaptique (voir plus loin) correspond à une variation du potentiel membranaire assez longue (d'une à plusieurs dizaines de millisecondes), peu ample (de quelques millivolts à une dizaine de millivolts) qui se propage en s'atténuant pour atteindre le soma puis le segment initial de l'axone. La longueur de ces variations de potentiel membranaire favorise leur sommation, mais se fait au détriment de leur précision. Plus leur amplitude est importante, plus ces variations de potentiels auront d'effet, mais, s'atténuant durant leur propagation, les potentiels postsynaptiques les plus proches de l'axone conserveront la plus grande influence, sans bénéficier d'une intégration optimale aux autres signaux. Le codage est donc ici une amplitude de variation du potentiel membranaire. Au segment initial de l'axone, zone hyperexcitable riche en canaux Na^+, c'est le potentiel membranaire qui va déterminer la poursuite de la transmission du message, ou son interruption. Si le potentiel membranaire est suffisamment dépolarisé, atteignant le seuil d'ouverture des canaux Na^+ voltage-dépendants, un potentiel d'action pourra être émis. Plus la dépolarisation est importante, plus la probabilité d'ouverture de nombreux canaux Na^+ sera élevée et plus la probabilité d'émission d'un potentiel d'action voire de plusieurs sera élevée. Mais le potentiel

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

d'action ayant une durée stable (de l'ordre de la milliseconde) et une amplitude constante (de l'ordre de 70 mV) transmise le long de l'axone sans perte, le codage de l'information se fait alors en fréquence de potentiels d'action. Plus la dépolarisation au segment initial de l'axone est importante et prolongée, plus la fréquence des potentiels d'action sera élevée. Le codage en amplitude (de variation lente du potentiel membranaire) dendritique et somatique est ainsi transformé en codage fréquentiel (de potentiels d'actions « tout ou rien », brefs et d'amplitude constante). Cette fréquence de potentiels d'action sera convertie en un autre signal à la terminaison axonale : la dépolarisation qu'elle implique entraîne l'ouverture de canaux Ca^{++} qui font entrer du Ca^{++} dans le cytoplasme. Cette augmentation du Ca^{++} intracellulaire met en jeu une machinerie complexe qui aboutit à la libération de neurotransmetteur contenu dans des vésicules. Ainsi, plus les potentiels d'action sont nombreux, plus le nombre de vésicules libérées sera élevé et plus il y aura de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique. Leur effet sur la membrane postsynaptique du neurone suivant sera donc d'autant plus important : d'autant plus de récepteurs aux neurotransmetteurs seront activés, induisant d'autant plus de variation du potentiel membranaire sous forme de potentiels postsynaptiques qui seront alors conduits dans l'arborisation dendritique. Se rétablit ici le codage en amplitude.

Dans le SNC, un neurone établit un minimum de 1 000 synapses avec les autres neurones et il en reçoit un nombre plus grand dans sa région somatodendritique. On évalue approximativement les neurones de l'encéphale, c'est-à-dire tout le système nerveux contenu dans la boîte crânienne, à un nombre compris entre 85 et 100 × 10^9, ce qui correspond à 10^{15} synapses.

Le complexe synaptique comprend trois parties

Le complexe synaptique est l'unité de base de chaque synapse chimique, car il renferme le minimum nécessaire à la transmission d'informations d'un neurone à l'autre. En effet, chaque élément présente une spécialisation morphologique et fonctionnelle (figure 3.1).

Élément présynaptique

L'élément présynaptique correspond à la terminaison axonale, renflée à son extrémité, séparée du neurone postsynaptique par la fente synaptique. La terminaison axonale comprend divers équipements nécessaires à la transformation du message codé par la fréquence de potentiels d'action en la libération d'une certaine quantité de neurotransmetteurs. La membrane plasmatique y est riche en canaux Na^+ et K^+, mais aussi en canaux Ca^{++} voltage-dépendants dits à haut seuil (de type N et P), s'ouvrant lors de la dépolarisation que constitue le potentiel d'action. Il s'ensuit une augmentation de la concentration intracytoplasmique en Ca^{++}, dont l'intensité dépend de la quantité de canaux ouverts par unité de temps, donc de la fréquence des potentiels d'action. Cette augmentation de Ca^{++} local est le prélude à la libération

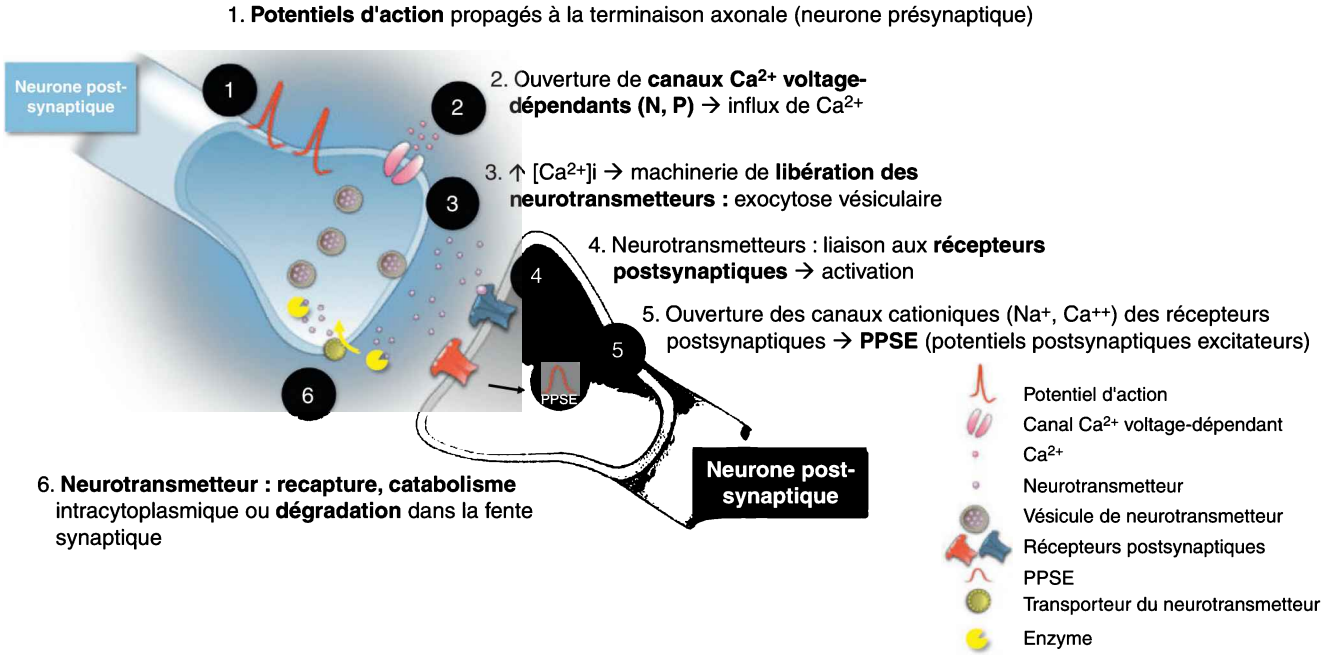


Figure 3.1 Spécialisation pré- et postsynaptique. 1. Arrivée du potentiel d'action dans le bourgeon axonal. 2. La dépolarisation entraîne une ouverture de canaux calciques de la terminaison présynaptique. 3. Le calcium entrant favorise la fusion des vésicules à la membrane et l'exocytose du neurotransmetteur. 4. Fixation du neurotransmetteur au récepteur postsynaptique entraînant leur activation. 5. Flux d'ions par le récepteur activé, entrant ou sortant qui polarise ou dépolarise localement la membrane postsynaptique, générant un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) ou inhibiteur (PPSI). 6 : Neurotransmetteur : recapture, catabolisme intracytoplasmique ou dégradation dans la fente synaptique.

de neurotransmetteurs. Ceux-ci sont stockés au sein de *vésicules* incluses dans le cytoplasme de la terminaison axonale. Les vésicules incorporent les neurotransmetteurs synthétisés ou recyclés localement par un système de transporteur H^+/ATPase. Leur membrane est constituée par une bicouche lipidique identique à celle de la membrane plasmique. Un stock de vésicules contenant les neurotransmetteurs est en permanence disponible, libérable, et elles sont régulièrement renouvelées. Le type de neurotransmetteur stocké dépend du type de neurone (et contribue à le définir). L'augmentation de concentration intracytoplasmique en Ca^{++} va déclencher une machinerie complexe qui vise à transporter les vésicules contre la membrane plasmatique du neurone avec laquelle elle va fusionner et libérer les neurotransmetteurs dans la fente synaptique par exocytose. Cette machinerie est principalement fondée sur un ensemble de protéines nommées SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*) qui constituent un échafaudage dont la constitution est contrôlée par le Ca^{++} local, déplaçant les vésicules. Vésicules et membrane plasmique du neurone étant constituées par une bicouche lipidique, elles fusionnent lorsqu'elles entrent en contact, libérant les neurotransmetteurs par exocytose. La quantité minimale de neurotransmetteur libéré correspond donc au contenu d'une vésicule (plusieurs milliers de molécules) et la quantité libérée n'est pas linéaire, étant un multiple du contenu vésiculaire : elle est nommée libération quantale. Le processus de mouvement ionique transmembranaire, de libération vésiculaire et de recyclage étant coûteux en énergie, de nombreuses mitochondries sont localisées à la terminaison axonale pour produire l'énergie nécessaire.

Fente synaptique

La partie externe de la membrane présynaptique et celle de la membrane postsynaptique sont séparées par une *fente synaptique* de 20 à 50 nm. C'est dans cette fente que sera libéré le neurotransmetteur vésiculaire qui y diffusera et pourra atteindre un *site récepteur* approprié au niveau de la membrane postsynaptique (mais aussi présynaptique pour certains récepteurs). En effet, la membrane du neurone postsynaptique est caractérisée par la présence de structures spécialisées capables de se lier de façon spécifique et transitoire au neurotransmetteur libéré par l'élément présynaptique. Les synapses chimiques se présentent donc comme un système asymétrique, dans lequel l'information ne peut passer que de l'élément présynaptique, qui contient les vésicules du neurotransmetteur, vers l'élément postsynaptique, qui contient les récepteurs compatibles avec ce neurotransmetteur. Le potentiel d'action de l'élément présynaptique modifiera dans certains cas, par l'intermédiaire du neurotransmetteur, le potentiel membranaire postsynaptique localement.

Élément postsynaptique

Réception du neurotransmetteur et potentiels postsynaptiques

La fixation du neurotransmetteur sur un récepteur active ce dernier. Deux grandes catégories de récepteurs aux neurotransmetteurs sont reconnues : les *récepteurs ionotropiques* et *métabotropiques*. Les récepteurs ionotropiques sont en fait des canaux transmembranaires dont l'ouverture est conditionnée par la fixation d'un ligand, représenté ici par le neurotransmetteur. Ces canaux sont perméables à un ou plusieurs types ioniques : Na^+, K^+, Ca^{++}, Cl^-. Le flux transmembranaire de l'ion déterminera alors l'effet postsynaptique. Il est mis en jeu très rapidement et transitoirement après la fixation du neurotransmetteur et influencera rapidement le neurone postsynaptique, permettant une transmission d'information. Par exemple, la totalité des récepteurs ionotropiques au glutamate est perméable au Na^+ : leur ouverture conduit à une entrée neuronale de Na^+ selon son gradient électrochimique à l'origine d'une dépolarisation. Cette dépolarisation est transitoire, durant quelques dizaines de millisecondes au maximum, le canal du récepteur se refermant soit lorsque le neurotransmetteur se délie de son site de fixation, soit, s'il reste fixé, spontanément après plusieurs millisecondes. La dépolarisation est ensuite propagée le long de la membrane plasmique jusqu'au soma, puis au segment initial de l'axone. Favorisant l'ouverture des canaux Na^+ par dépolarisation, son influence est excitatrice. La dépolarisation née du courant Na^+ via le récepteur ionotropique postsynaptique est alors nommée *potentiel postsynaptique excitateur* (PPSE ou EPSP). Si le récepteur est perméable aux ions Ca^{++}, le flux entrant de Ca^{++} est dangereux pour le neurone, pouvant déclencher un processus de mort cellulaire par apoptose. Sa mise en jeu est dès lors très régulée, permise par certains récepteurs seulement, dans certaines conditions. Mais elle est fondamentale car elle est à la base des processus de renforcement ou d'affaiblissement de l'efficacité d'une synapse : la plasticité synaptique. Si le canal du récepteur est perméable aux anions, principalement au Cl^-, un flux entrant de Cl^-, selon son gradient électrochimique, hyperpolarisera le neurone postsynaptique. Cette dépolarisation, propagée également, tendra à éloigner les canaux Na^+ de leur seuil d'ouverture : elle est dite inhibitrice et correspond à un *potentiel postsynaptique inhibiteur* (PPSI ou IPSP). Le type de récepteur ionotropique impliqué est le récepteur au GABA de type A. Ces deux synapses, inhibitrice GABAergique et excitatrice glutamatergique, sont majoritaires dans le cerveau et à l'origine de la transmission de l'information et de son contrôle (figure 3.2).

La transmission du message porté en présynaptique par une fréquence de potentiels d'action est ainsi assurée par la libération de neurotransmetteur envésiculé, son franchissement de la fente synaptique puis son effet sur les récepteurs postsynaptiques. Ce processus n'est pas immédiat. Il se caractérise par un délai synaptique de l'ordre de 0,3 à 0,5 ms.

L'effet du neurotransmetteur sur le récepteur postsynaptique est transitoire. La molécule quitte le site de fixation. Elle peut alors être recaptée par le neurone présynaptique par des protéines spécialisées, recaptées par un astrocyte adjacent, métabolisée dans la fente synaptique, le neurone ou l'astrocyte et dès lors dégradée ou recyclée. Certains neurotransmetteurs diffusent librement dans la fente synaptique puis en dehors de la synapse. Ils pourront alors se fixer sur des récepteurs non synaptiques et moduler sur de plus longues durées le fonctionnement neuronal.

Diverses substances, naturelles ou synthétiques, peuvent affecter la neurotransmission. Certaines toxines peuvent bloquer la machinerie SNARE et limiter le relargage

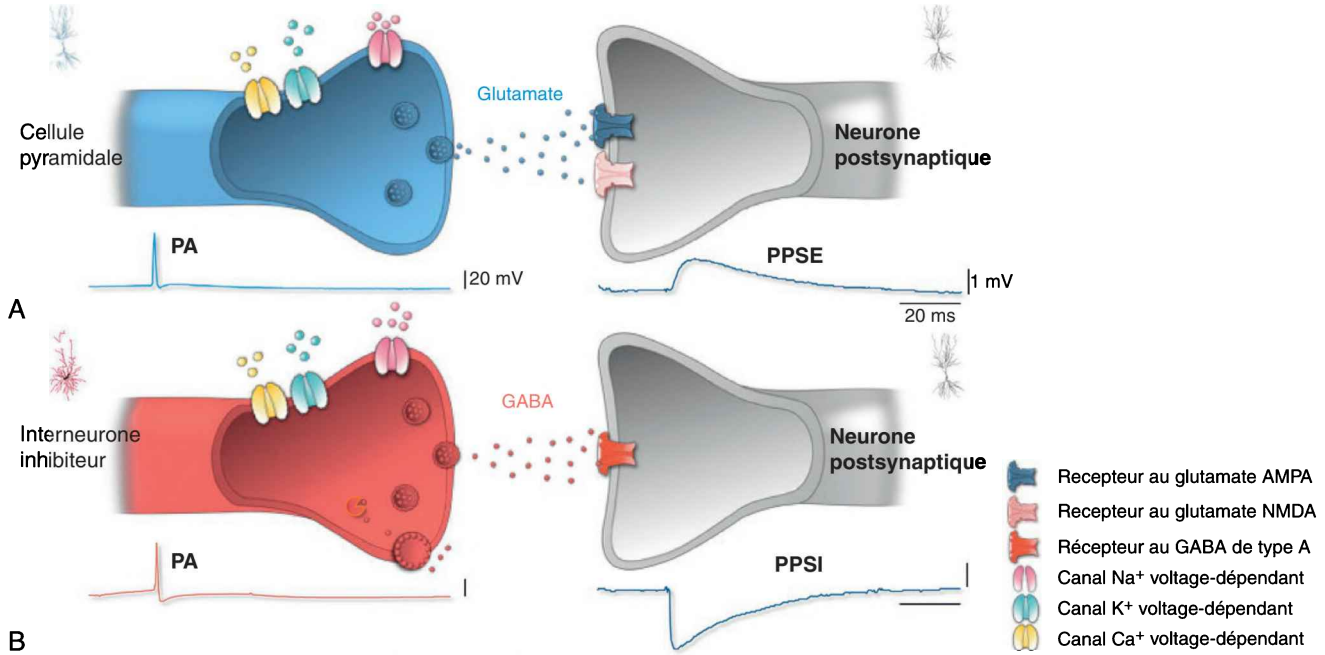


Figure 3.2 La transmission synaptique. A. Illustration d'une synapse excitatrice entre une cellule pyramidale présynaptique libérant le neurotransmetteur glutamate et une cellule pyramidale postsynaptique comportant des récepteurs au glutamate. Noter la différence de durée entre le potentiel d'action (PA) présynaptique et le potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) postsynaptique. **B.** Illustration d'une synapse inhibitrice entre un interneurone présynaptique libérant le neurotransmetteur GABA et une cellule pyramidale postsynaptique comportant des récepteurs au GABA de type A. PPSI : potentiel postsynaptique inhibiteur.

vésiculaire. Divers agents peuvent entrer en compétition avec le neurotransmetteur sur son site de fixation, peuvent renforcer ou réduire ses effets, agir sur les cinétiques du canal ionique (retardant, hâtant ou rallongeant par exemple son ouverture), bloquer le canal ionique, etc. Toute molécule donnant une réponse identique en se fixant sur le même récepteur est appelée molécule agoniste.

Les substances renforçant les effets du neurotransmetteur sont aussi dites agonistes, celles les réduisant sont antagonistes. La modulation du fonctionnement des récepteurs aux neurotransmetteurs est notamment le mode d'action de substances toxiques et de nombreux médicaments. Des molécules susceptibles de se fixer sur les mêmes récepteurs sans donner de réponse physiologique sont nommées des antagonistes. En fait, ces molécules fixées sur le site récepteur empêchent la fixation de la substance spécifique ou de ses agonistes. Il existera donc un effet inhibiteur passif. Ces antagonistes se divisent en deux catégories. Les antagonistes compétitifs se fixent sur le même site que la molécule spécifique et bloquent ainsi totalement la réponse des cellules à l'agoniste. Il existe aussi des antagonistes non spécifiques qui sont des substances qui n'entrent pas en compétition avec l'agoniste pour occuper le même site, mais qui se fixent sur d'autres sites en s'opposant à l'effet de l'agoniste. Ces antagonistes peuvent être réversibles ou irréversibles. Les antagonistes réversibles sont susceptibles de quitter leur site de fixation pour laisser la place à l'agoniste ou pour laisser son action se produire. Les antagonistes irréversibles se fixent de façon prolongée, entraînant la neutralisation de la synapse concernée. On définit enfin des agonistes inverses, susceptibles de se fixer sur le même site que la molécule spécifique, mais donnant un effet contraire à celle-ci sur le plan physiologique.

Intégration postsynaptique

Le « bombardement » synaptique sur les 10 000 synapses connectant un neurone en moyenne converge le long des dendrites, du soma jusqu'au segment initial de l'axone pour déterminer, ou non, la genèse d'un potentiel d'action, en fonction du franchissement du seuil d'ouverture des canaux Na^+ voltage-dépendants. Les dendrites et le corps neuronal ne présentent pas de potentiel de repos, mais sont bombardés en permanence par des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs dont la sommation temporelle et spatiale aboutit à une valeur de potentiel instantanée qui est variable à chaque instant au col axonal. Ces potentiels postsynaptiques, quelle que soit leur polarité, s'atténuent durant leur propagation et surtout s'intègrent les uns aux autres. L'ordre même de leur mise en jeu, s'appliquant sur des segments variables du pôle récepteur du neurone, affectera le message final (figure 3.3). Cette combinaison de messages dynamiques dans le temps et l'espace est la base du fonctionnement cérébral. Mais l'intégration des messages synaptiques n'est ni constante ni univoque.

Il est possible de renforcer un message excitateur, c'est-à-dire d'augmenter son amplitude pour qu'il soit plus déterminant au site de genèse du potentiel d'action. Cette amplification peut se faire par un processus de sommation (figure 3.4). La succession de libération de neurotransmetteurs sur une même synapse (par effets de potentiels d'actions successifs) permettra aux potentiels d'action de se sommer (si le potentiel d'action suivant survient avant que le précédent ne soit achevé) : il s'agit de la sommation temporelle (voir figure 2.6). Le rythme des potentiels d'action, donc des potentiels postsynaptiques, est ici à l'origine de

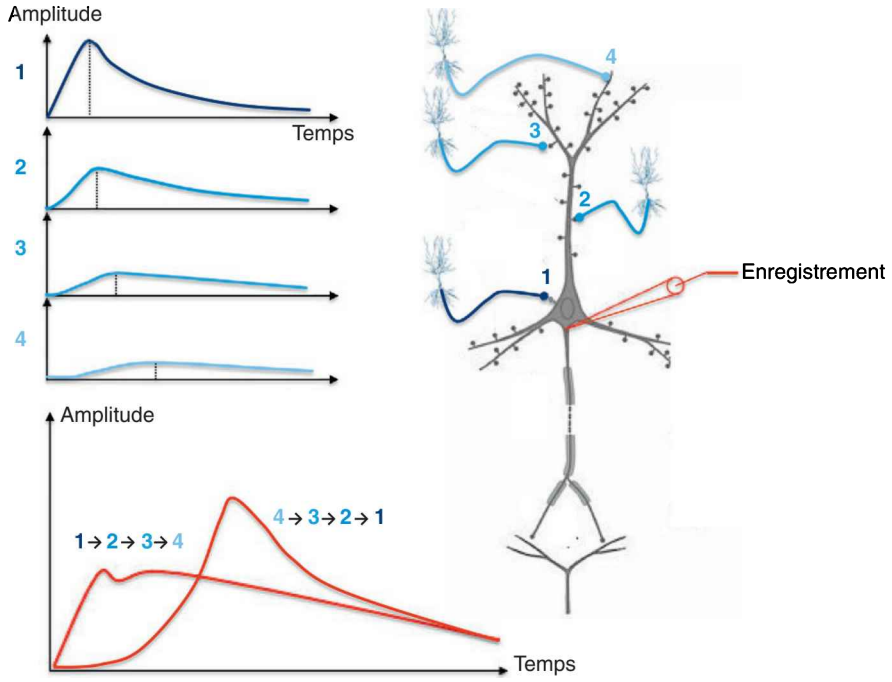


Figure 3.3 Sommation « linéaire » des potentiels synaptiques excitateurs des synapses dendritiques. Les quatre synapses (représentées à droite) engendrent un potentiel local d'amplitude identique, mais leur site est plus ou moins éloigné du col axonal où naissent les potentiels d'action. En haut à gauche : allure théorique du potentiel tel qu'il est recueilli au col axonal pour chaque synapse. En bas à gauche : variation du potentiel de membrane au col axonal si les quatre synapses sont activées simultanément (1 < 2 < 3 < 4) ou si elles sont activées dans l'ordre 4 < 3 < 2 < 1 avec un décalage dans le temps. Comparer les sommations spatiales et temporelles résultantes.

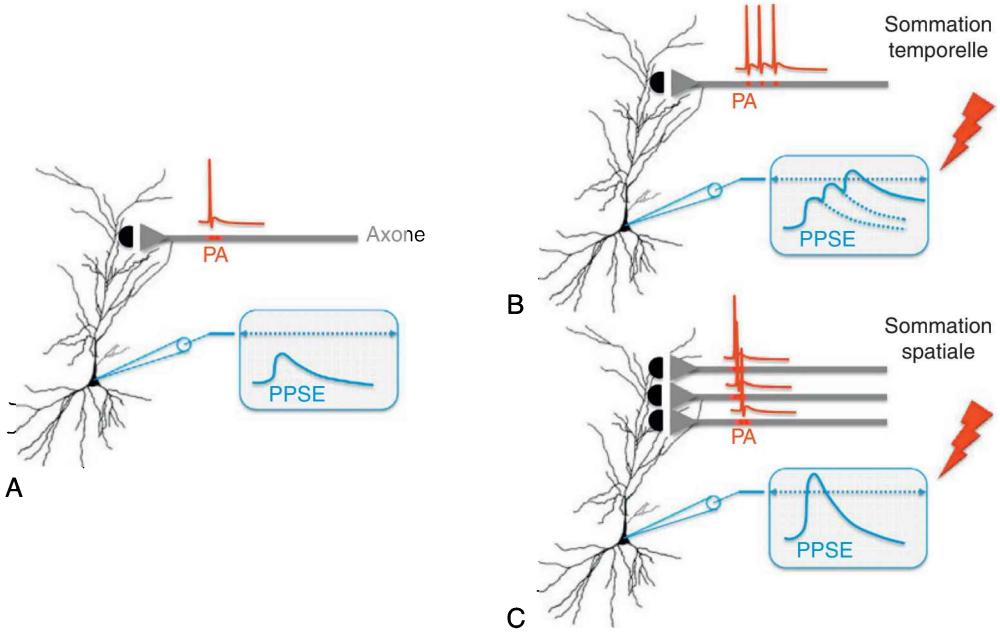


Figure 3.4 Sommation temporelle et spatiale du message synaptique. Représentation d'une cellule pyramidale, d'un axone présynaptique parcouru par un potentiel d'action (PA) et du potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) au niveau du soma. **A.** Un PA unique induit un PPSE infraliminaire, c'est-à-dire sous le seuil de déclenchement du PA. **B.** Une séquence de plusieurs PA induit une sommation temporelle permettant au PPSE de franchir le seuil de déclenchement du PA : le neurone répond. **C.** La survenue simultanée de plusieurs PA de plusieurs axones permet une sommation spatiale permettant au PPSE de franchir le seuil de déclenchement du PA : le neurone répond.

l'amplification du message. La sommation peut aussi s'effectuer sur plusieurs synapses différentes du même neurone : si le potentiel d'action survient en même temps, ou dans la même fenêtre temporelle où les potentiels postsynaptiques seront intégrés, le signal sera amplifié, produisant une sommation spatiale. C'est ici la synchronisation (ou le décalage temporel précis) des entrées synaptiques qui est en jeu.

Enfin, l'efficacité synaptique, d'une synapse unique, peut être modulée par les processus de plasticité synaptique (voir plus loin).

Récepteurs métabotropiques

Un autre grand groupe de récepteurs aux neurotransmetteurs sera décrit : les récepteurs métabotropiques ou couplés aux protéines G. Ces récepteurs sont aussi activés par le ligand qu'est le neurotransmetteur, mais ils mettent en jeu de manière retardée et prolongée, via une protéine G, soit un canal membranaire, soit une protéine cytoplasmique. Ils n'assurent donc pas la transmission d'un message, mais ont plutôt un rôle modulateur sur le fonctionnement des neurones. Le glutamate et le GABA peuvent agir aussi bien sur des récepteurs ionotropiques que métabotropiques.

Les neurotransmetteurs : synthèse et libération

Un neurotransmetteur est une substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse qui modifie l'activité d'une cellule cible (dans le cas du SNC, il s'agit d'un neurone) de façon spécifique. Pour qu'une substance soit considérée comme un neurotransmetteur, il faut que les critères suivants soient remplis :

- le neurotransmetteur doit être présent dans l'élément présynaptique ;
- l'élément présynaptique doit contenir les précurseurs et les enzymes nécessaires à sa synthèse ;
- le neurotransmetteur doit être libéré en réponse à l'activation du neurone présynaptique ;
- une fois libéré dans la fente synaptique, le neurotransmetteur doit rencontrer des récepteurs spécifiques au niveau de la membrane postsynaptique ;
- les éléments du complexe synaptique doivent posséder un ou plusieurs mécanismes capables d'inactiver le neurotransmetteur.

Quatre grands groupes de neurotransmetteurs sont connus : l'*acétylcholine*, les *amines*, les *acides aminés* et enfin les *peptides*. Le tableau 3.1 liste les principales molécules ayant répondu à l'ensemble de ces critères et dont il semble acquis qu'elles sont des neurotransmetteurs du SNC.

Acétylcholine

L'acétylcholine est synthétisée par les terminaisons axonales à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A. L'acétyl-coenzyme A est présente dans les mitochondries. Il s'agit d'une enzyme provenant de la dégradation du glucose en pyruvate. La réaction de synthèse de l'acétylcholine est catalysée par la choline acétyltransférase (CAT).

Tableau 3.1 **Les neurotransmetteurs.**

Classe I
Acétylcholine
Classe II : les amines
Noradrénaline Adrénaline Dopamine Sérotonine Histamine
Classe III : les acides aminés
Acide γ-aminobutyrique (GABA) Glycine Glutamate Aspartate et NMDA
Classe IV : les peptides (actuellement, plus de 100 peptides sont considérés comme neurotransmetteurs)
A. Facteurs hypothalamiques de libération hormonale Stimuline de l'hormone thyréotrope Stimuline de l'hormone lutéinisante Somatostatine (facteur inhibiteur de l'hormone de croissance)
B. Peptides hypophysaires ACTH (hormone corticotrope) β-endorphine Stimuline des μ-mélanocytes Vasopressine Ocytocine
C. Peptides agissant sur le système digestif et le cerveau Leucine enképhaline Méthionine enképhaline Substance P Cholécystokinine Polypeptide intestinal vasoactif (VIP) Neurotensine Insuline Glucagon
D. D'autres tissus Angiotensine II Bradykinine Carnosine Bombésine

Amines

Les monoamines regroupent les catécholamines : adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine et histamine. Les catécholamines sont impliquées dans un certain nombre de maladies humaines dans lesquelles dégénèrent les neurones des noyaux gris centraux. La principale maladie où la transmission catécholaminergique est impliquée est la maladie de Parkinson. La biosynthèse des catécholamines est régulée tout le long de l'axone, à partir de la tyrosine. Cet acide aminé qui provient de l'alimentation ou de l'hydroxylation de la phénylalanine est hydrolysé en lévodopa par hydroxylation. Le taux de catécholamines synthétisées à la terminaison axonale régule l'activité de la tyrosine hydroxylase par un mécanisme de rétro-inhibition pour assurer une concentration constante de catécholamines à la terminaison axonale. À partir de la lévodopa, qui est elle-même un transmetteur, seront synthétisées la dopamine, puis la noradrénaline, puis l'adrénaline. Leur stockage s'effectue dans des vésicules et, après libération dans la fente synaptique,

95 % des catécholamines seront capturées par la terminaison présynaptique en vue de leur recyclage par réintégration dans les vésicules synaptiques (voir figure 3.1). C'est cette capture, ou son absence, qui constitue le principal système d'inactivation des catécholamines. Les molécules restant dans la fente synaptique sont détruites par des enzymes spécifiques (monoamine oxydase, en particulier).

Acides aminés

Les acides aminés, à la différence des autres neurotransmetteurs, jouent un rôle aussi bien dans le métabolisme cellulaire que comme neurotransmetteurs, si bien qu'il a été initialement difficile de les identifier en tant que tels. De plus, après avoir été libérés dans la fente synaptique, ces acides aminés sont la plupart du temps captés à l'aide d'un système de transport à haute affinité, pour être réutilisés à l'intérieur de la zone présynaptique. Le glutamate a pour principal précurseur la glutamine, mais il peut aussi être synthétisé à partir de cétoglutarate, ou d'aspartate. Ce sont les techniques d'immunocytochimie et de localisation des systèmes de capture du glutamate et de l'aspartate qui ont permis de démontrer que ces acides aminés étaient bien des neurotransmetteurs, en particulier dans les neurones pyramidaux du cortex et dans les neurones granulaires du cortex cérébelleux. Le GABA et la glycine sont deux autres acides aminés neurotransmetteurs. Le GABA est synthétisé dans les terminaisons axonales par décarboxylation du glutamate. Il est inactivé par un mécanisme de capture localisé dans la membrane des neurones GABAergiques et dans la membrane des cellules gliales. L'enzyme de synthèse du GABA, la GAD (*glutamic acid decarboxylase* ou acide glutamique décarboxylase), est un bon marqueur des neurones GABAergiques. La glycine, quant à elle, est synthétisée dans les terminaisons axonales à partir de la sérine.

Peptides

Les neuropeptides forment un vaste groupe de neurotransmetteurs dont l'activité est beaucoup moins ubiquitaire que celle des précédents. En effet, certains peptides agissent spécifiquement, soit sur une glande particulière, soit sur le tractus digestif, soit sur le pancréas, etc. À l'exception des *endorphines*, dont le rôle principal est la régulation des phénomènes douloureux, ces peptides ont plutôt des activités ponctuelles et à long terme. Par ailleurs, si la plupart des neurones acétylcholinergiques ou catécholaminergiques ne possèdent que des vésicules propres à chacun de ces deux transmetteurs exclusivement, il semble probable que les neurotransmetteurs peptiques ou les acides aminés puissent être contenus de façon panachée dans les terminaisons nerveuses et donner lieu à des libérations différentielles en fonction de la concentration de calcium intraneuronal présynaptique.

Les récepteurs canaux : la neurotransmission

Les récepteurs canaux sont, pour la plupart, des glycoprotéines transmembranaires comportant plusieurs sous-unités, entourant un canal central. Ils sont bien conservés au cours de l'évolution des espèces. À l'état de repos, ce canal est fermé, ne permettant pas le passage d'ions de part et d'autre de la membrane. Lorsqu'au moins un des sites récepteurs, situés à la face externe de la glycoprotéine, est activé par un neurotransmetteur spécifique, le canal devient sélectivement perméable pour un ou plusieurs ions, entraînant localement une variation brève de potentiel transmembranaire qui durera jusqu'à la neutralisation du transmetteur et son élimination du site récepteur.

Récepteur nicotinique

Le *récepteur nicotinique* a été le plus étudié puisqu'il constitue le récepteur de la jonction neuromusculaire. Il s'agit d'un récepteur visible en microscopie électronique, ayant une forme de rosette au centre de laquelle se trouve un pore aqueux. Le récepteur est un pentamère. Chaque sous-unité est constituée de quatre segments transmembranaires hydrophobes, les extrémités N- et C- terminales restant extracellulaires. Les sous-unités sont regroupées en quatre familles α (1-9), β (1-4), γ, δ, un récepteur fonctionnel comprenant, deux sous-unités α et trois sous-unités β, γ, δ, limitées généralement à trois sous-unités β dans le système nerveux central. Les sites récepteurs à l'acétylcholine sont situés dans le domaine hydrophile NH_2 terminal externe de chaque sous-unité α. La fixation des molécules d'acétylcholine déclenche un changement de conformation de l'ensemble de la glycoprotéine qui entraîne l'ouverture du canal cationique. Le canal devient alors perméable aux ions Na^+ et K^+, et on observe l'apparition d'un courant entrant dû à la pénétration de sodium à l'intérieur de la cellule lorsque le potentiel transmembranaire est négatif. Les durées d'ouverture de chaque canal sont variables, mais, en général, elles sont brèves, de l'ordre de 4 à 10 ms. Lors de l'enregistrement de ce récepteur par la méthode du *patch-clamp*, qui permet, avec une microélectrode, d'enregistrer uniquement le courant dû à l'ouverture du canal cationique lié au récepteur, même en présence de deux molécules d'acétylcholine, dans certains cas le canal reste fermé. Le récepteur est alors désensibilisé et cette caractéristique paraît intrinsèque à la protéine qui forme le récepteur. Il semblerait que la vitesse de désensibilisation et de sensibilisation du récepteur soit liée en partie à son état de phosphorylation par l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. Lors d'un enregistrement intracellulaire du potentiel transmembranaire au niveau de la synapse cholinergique, de petits potentiels irréguliers nommés potentiels miniatures sont recueillis, dus à la libération d'une vésicule unique d'acétylcholine (libération quantique) dont le contenu (un quantum) est venu se fixer sur un petit nombre de récepteurs. Lorsqu'un influx présynaptique ouvre un maximum de vésicules dans la fente synaptique, la totalité des récepteurs va alors fixer des molécules d'acétylcholine et la dépolarisation transmembranaire locale synaptique va être la somme de tous les courants élémentaires. Cette dépolarisation n'a rien à voir avec l'entrée de sodium observée dans les canaux voltage-dépendants lors de la propagation de l'influx, puisque dans le cas présent le courant synaptique va être un courant local sans propagation le long de la membrane. Au niveau de la jonction neuromusculaire, on a pu calculer, en divisant le courant total par le plus faible courant observable, que 1 500 à 2 000 récepteurs canaux nicotiniques pouvaient être ouverts simultanément lors de l'arrivée du potentiel d'action présynaptique. Les synapses cholinergiques sont nombreuses dans le SNC où leur fonctionnement est supposé être sensiblement identique à celui des jonctions neuromusculaires.

Récepteurs au GABA

Le récepteur au GABA de type A est un récepteur ionotropique composé par l'association de cinq sous-unités (pentamère), chacune d'entre elles comprenant quatre segments transmembranaires (M1-M4) entourant le pore (M2). Dix-neuf types de sous-unités sont connus, répartis en huit familles : α 1-6 (et variant par épissage alternatif : α5), β 1-3 (et variant par épissage alternatif : β2-β3), γ 1-3 (et variant par épissage alternatif : γ2), δ, ε, θ, π, ρ. La combinatoire permet théoriquement plus de 2 × 106 combinaisons pentamériques possibles. La présence d'une sous-unité α et d'une sous-unité β est nécessaire et suffisante pour former un canal fonctionnel. Les sous-unités α1 et γ2 sont ubiquitaires et certaines sous-unités sont spécifiquement représentées dans certaines aires cérébrales. La combinaison la plus usuelle est : (2)1 (2)2 (1)2.

Le pore du canal est toujours identique, formé par l'hélice alpha de la région M2 (deuxième segment transmembranaire) de chacune des cinq sous-unités. Son diamètre minimal est de 0,55 nm et il est perméable à divers anions : $NO_3^- > I^- > Br^- > Cl^-$ > formate- > acétate- > bicarbonate- > gluconate- > F^- > phosphate. En pratique biologique, les anions Cl^- et HCO3- sont les principales espèces ioniques traversant le canal.

Lorsque deux molécules de GABA, libérées par l'interneurone présynaptique, se fixent sur le récepteur, sur un site à cheval entre les sous-unités α et β, la conductance s'active (le canal devient perméable). Dans la grande majorité des cas, cette ouverture conduit à un flux entrant de Cl^- (selon son gradient électrochimique) responsable d'une brève hyperpolarisation : le potentiel postsynaptique inhibiteur (figure 3.5). Le gradient électrochimique du Cl^-, dans les neurones matures, établit que le flux de Cl^- sera entrant (hyperpolarisant) jusqu'à un potentiel membranaire de –70 mV environ. Au potentiel de repos et lorsque le neurone est dépolarisé, l'effet est donc hyperpolarisant, c'est-à-dire inhibiteur. Mais dans le système nerveux immature (ou en contexte pathologique comme dans certaines épilepsies), le Cl^-, plus concentré dans le neurone, va tendre à sortir lorsque le canal du récepteur s'ouvre au potentiel de repos, déterminant une dépolarisation, donc potentiellement une excitation.

Les temps d'ouverture moyens de ce canal sont de 2 à 20 ms et le canal GABAergique est capable de se désensibiliser comme celui du récepteur à l'acétylcholine. En fait, l'analyse fine de la dynamique du récepteur fait apparaître qu'il oscille en permanence entre position ouverte (perméable) et fermée. Au repos (en l'absence de GABA fixé sur ses sites), il est très fréquemment fermé et très peu ouvert. Lorsque le GABA se lie, les ouvertures deviennent nettement plus fréquentes, déterminant un flux d'ion influençant le potentiel membranaire. De nombreuses molécules endogènes (produites par le SNC) ou pharmacologiques peuvent moduler le fonctionnement de ce récepteur. Les benzodiazépines se fixent sur un site spécifique distinct de celui du GABA, et induisent, une fois le GABA fixé, une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal, donc un flux anionique plus important, donc un renforcement des effets. Les barbituriques se fixent sur un autre site et déterminent plutôt une augmentation des durées d'ouverture unitaire du canal, responsable encore d'un renforcement des effets GABAergiques. L'éthanol et les neurostéroïdes renforcent également les courants GABAergiques. D'autres molécules ont des effets inhibiteurs. La picrotoxine, par exemple, se fixe au sein du canal Cl^- et l'obstrue, empêchant les flux ioniques. De nombreux médicaments modulent les récepteurs au GABA de type A. Ces récepteurs sont diffusément exprimés dans le SNC et, articulés avec les interneurones libérant le GABA, contrôlent les activités cérébrales et organisent notamment de nombreux rythmes cérébraux.

Les récepteurs au GABA de type A ne sont pas tous localisés à la synapse. La présence de la sous-unité γ2 les ancre à la synapse, mais lorsque cette sous-unité est manquante (généralement remplacée par une sous-unité δ), les récepteurs sont libres de diffuser le long de la membrane plasmique, en dehors de la synapse notamment. Ils sont alors activables

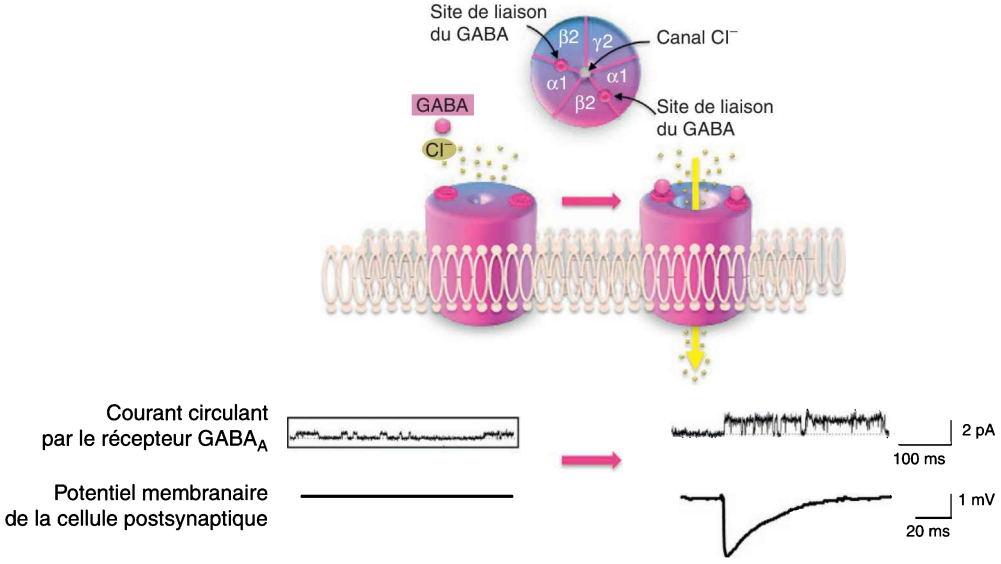


Figure 3.5 **Le récepteur au GABA de type A est un pentamère (présenté ici dans sa configuration la plus courante (2)1 (2)2 (1)2, délimitant un canal perméable pour l'anion Cl^- fermé au repos.** La fixation de GABA sur son site de liaison (à cheval sur les sous-unités α1 et γ2) entraîne une modification conformationnelle rendant perméable le canal Cl^-. Le flux entrant de Cl^- induit une hyperpolarisation membranaire.

par des molécules de GABA ambiantes (échappées des synapses) et leur fonctionnement est différent. Ces récepteurs ont une très haute affinité pour le GABA qui reste fixé, et ils ne se referment pas. Le courant qu'ils induisent est donc prolongé et module au long cours le potentiel membranaire, sans transmettre de message. Ces courants GABAergiques prolongés et extrasynaptiques sont dits toniques, en opposition aux courants synaptiques phasiques.

Les récepteurs au GABA métabotropiques (de type B) sont couplés à une protéine G. Leur localisation est parasynaptique, si bien qu'ils s'activent lorsqu'une grande quantité de GABA est libérée et atteint les bords de la synapse. Les récepteurs au GABA B sont également présynaptiques. Couplés à une protéine Gi/o, ces récepteurs ont, en postsynaptique, comme effecteurs des canaux K^+ GIRK (courant potassique rectifiant activé par les protéines G) dont l'activation entraîne une hyperpolarisation retardée, mais prolongée. En présynaptique, les effecteurs sont des canaux Ca^{++} membranaires et la machinerie d'exocytose, leur activation conduisant à une réduction de libération présynaptique de neurotransmetteurs.

Récepteurs au glutamate

Le glutamate est le neurotransmetteur principal du SNC. Libéré par les cellules pyramidales ou principales, le glutamate est excitateur et assure la transmission des messages neuronaux. Il se fixe sur des récepteurs ionotropiques ou métabotropiques.

Trois types principaux de récepteurs ionotropiques au glutamate sont reconnus, qualifiés selon les ligands autres que le glutamate pouvant les activer : les récepteurs AMPA, NMDA et au kaïnate.

Les récepteurs AMPA (figure 3.6), majoritaires, sont activables par l'α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA) ou par le glutamate, en l'absence de co-agoniste. Ils sont essentiellement postsynaptiques. Ces récepteurs sont des hétérotétramères : ils sont constitués par l'association de quatre sous-unités, sélectionnées parmi les sous-unités GluA1, GluA2, GluA3, GluA4. Les combinaisons les plus fréquentes sont GluA1/A2 et GluA2/A3. Chaque sous-unité comprend une queue amino-terminale de localisation extracellulaire, trois hélices transmembranaires, une séquence hydrophobe constituant le pore du canal et une séquence carboxy-terminale localisée dans le cytoplasme. La partie extracellulaire du récepteur organisé en tétramère comporte plusieurs domaines de liaison au ligand. Les récepteurs AMPA au glutamate sont tous perméables au Na^+ et K^+, leur ouverture étant à l'origine d'un flux entrant de cations dépolarisants. Les tétramères ne contenant pas la sous-unité GluA2 sont aussi perméables au Ca^{++} et sont donc impliqués dans les phénomènes de plasticité synaptique (voir plus loin), mais potentiellement aussi d'apoptose. La forme usuelle de la sous-unité GluA2 rend également le récepteur perméable au Ca^{++}, mais la majorité des récepteurs comportent une forme éditée de la sous-unité GluA2 (épissage alternatif de l'ARN Q586R), non perméable au Ca^{++}. Les récepteurs AMPA médient donc la transmission rapide et immédiate du message synaptique.

Les récepteurs NMDA au glutamate sont activables par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce sont des tétramères, formés par l'association de deux sous-unités NR1, obligatoires, et de deux sous-unités NR2 (NR2A, NR2B, NR2C ou NR2D), déterminant les propriétés fonctionnelles (affinité

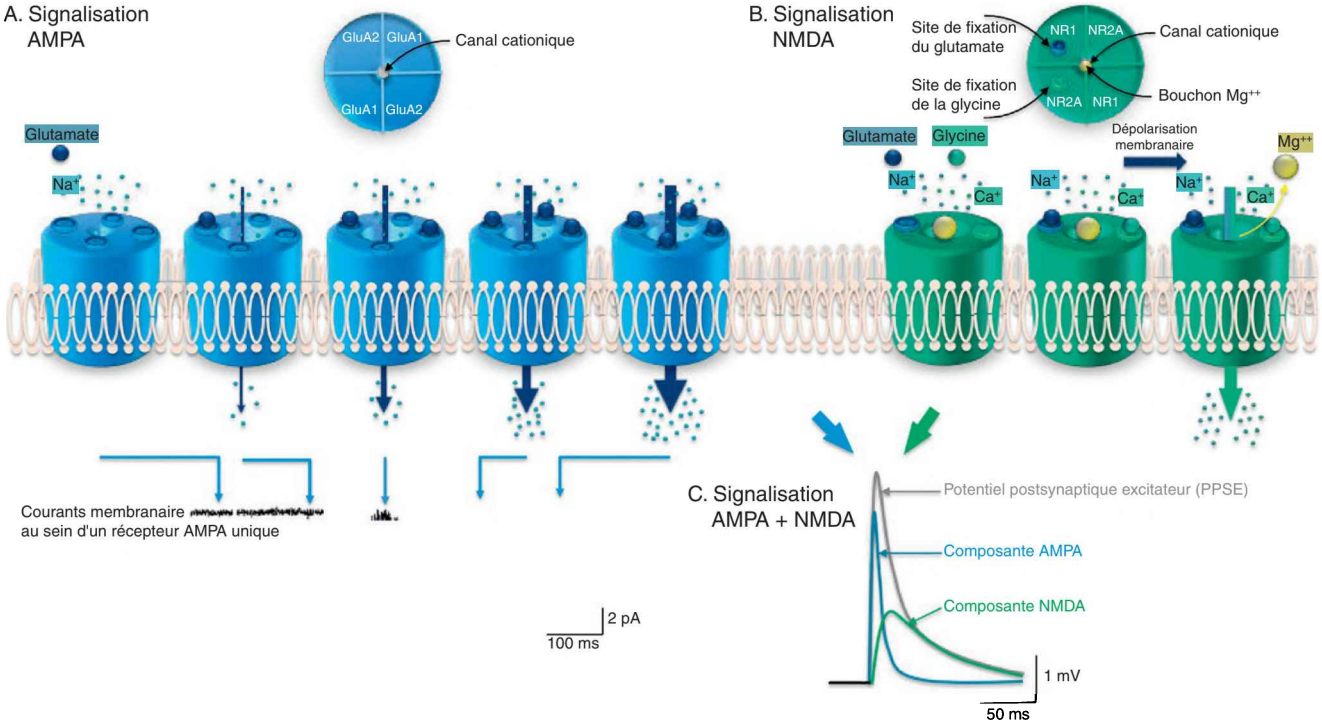


Figure 3.6 Signalisations glutamatergique AMPA et NMDA. A. Récepteur AMPA au glutamate : effet de la fixation de glutamate sur les courants excitateurs. **B.** Récepteur NMDA au glutamate : effet de la cofixation de glutamate et de la glycine sur les courants excitateurs après levée du bouchon Mg^{++} par dépolarisation membranaire. **C.** Séparation des composantes AMPA et NMDA au sein du potentiel postsynaptique excitateur (PPSE).

pour le glutamate, dynamique d'ouverture/fermeture, etc.). Le récepteur s'active après liaison du glutamate sur son site (localisé sur la sous-unité N2) mais nécessite aussi la fixation de glycine (co-agoniste dont le site de fixation se situe sur la sous-unité NR1) (voir figure 3.6). Les récepteurs NMDA sont principalement présynaptiques et sont perméables aux cations monovalents (Na^+ et K^+) et divalents (Ca^{++}). Les flux Ca^{++} leur confèrent des propriétés de plasticité mais, celle-ci devant être régulée, à l'état de base, le canal du récepteur est obstrué au potentiel de repos par un ion Mg^{++} extracellulaire. L'activation du récepteur NMDA nécessite donc : la fixation de glutamate (ou de NMDA), de glycine, mais aussi une dépolarisation permettant la levée du bouchon Mg^{++} obstruant le canal. Le récepteur NMDA est donc une sorte de détecteur de coïncidence de libération présynaptique de glutamate et de dépolarisation postsynaptique permettant la levée du bouchon Mg^{++}. Divers antagonistes du récepteur NMDA sont connus : MK801, kétamine (antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA diminuant la fréquence et la durée d'ouverture du canal).

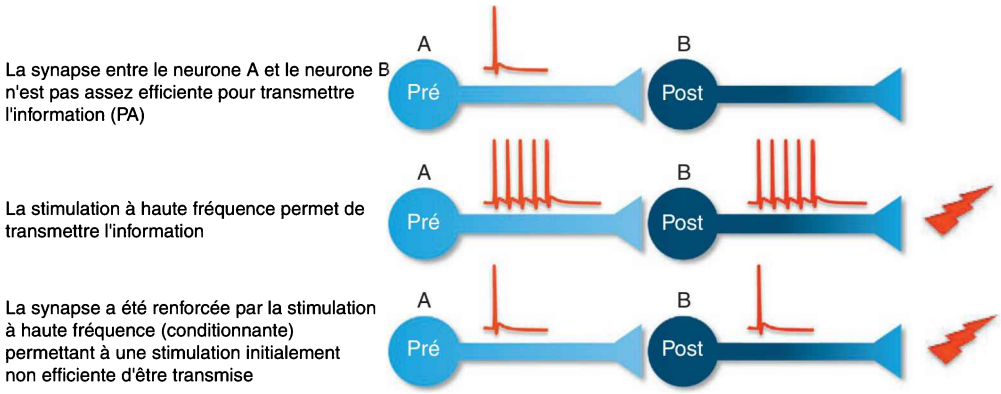
Les récepteurs au kaïnate sont activables par le glutamate ou par le kaïnate, issu de l'algue rouge. Ils sont constitués de tétramères formés à partir des sous-unités GluR5, GluR6, GluR7, KA1 et KA2. Les récepteurs au kaïnate sont perméables au Na^+ et au K^+ et sont donc excitateurs, mais leur cinétique est lente, favorisant les processus de sommation.

Les récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluR) sont classés en trois groupes selon leur homologie de séquence, leur profil pharmacologique et leur voie de transduction. Le groupe 1 est représenté par les récepteurs mGluR1 et mGluR5, couplés positivement à la phospholipase C via des protéines G de type Gq. Le groupe 2 comprend les récepteurs mGluR2 et mGluR3, et le groupe 3, les récepteurs mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8. Ils sont couplés négativement à l'adénylate cyclase via une protéine G de type Gi/Go. Les mGluR jouent un rôle sur la transmission synaptique via la protéine kinase C (PKC), les récepteurs à l'inositol triphosphate ou divers canaux ioniques membranaires. Les mGluRs des groupes 2 et 3 modulent la libération de neurotransmetteur en agissant comme autorécepteurs présynaptiques alors que les récepteurs du groupe 1 sont postsynaptiques.

Plasticité synaptique

L'efficacité des synapses, c'est-à-dire leur fonctionnalité, évolue constamment en fonction de l'activité. Les mécanismes les renforçant ou, au contraire, les affaiblissant sont nommés *plasticité synaptique*. De manière caricaturale, les synapses actives seront renforcées alors que les synapses peu utilisées seront déprimées. Il s'ensuit que le cerveau est en permanence reconfiguré à l'échelle synaptique selon son activité.

Le mécanisme le mieux connu est celui de la potentialisation à long terme (*long-term potentiation* [LTP]). Dès 1894, Ramon y Cajal théorisait que l'apprentissage pouvait faciliter le développement et la croissance des synapses : « l'exercice mental n'est pas capable d'améliorer l'organisation cérébrale en augmentant le nombre de cellules, mais plutôt en favorisant le développement de l'appareil dendritique et du système de collatérales axonales dans les régions cérébrales les plus utilisées. En ce sens, les associations déjà établies parmi certains groupes de cellules seraient significativement renforcées par la multiplication des petites branches terminales de l'arborisation dendritique et des collatérales axonales ; mais, de plus, des connexions intercellulaires totalement nouvelles pourraient être établies, grâce à la formation de nouvelles collatérales axonales et de nouvelles dendrites ». En 1949, Hebb postulait que « quand un neurone A est suffisamment proche d'un neurone B pour l'exciter et quand il contribue de manière répétée à activer ce neurone, des changements métaboliques ont lieu dans l'une ou l'autre cellule de telle manière que l'efficacité de A pour activer B augmente au cours du temps » (*The organization of behavior*) (figure 3.7 ; voir chapitre 4). C'est finalement en 1973 que Timothy Bliss et Terje Lomo vont publier le premier enregistrement de LTP dans une tranche hippocampique. Stimulant électriquement les fibres afférentes contactant les cellules pyramidales du champ CA1 et enregistrant le champ électrique issu de l'activation synaptique de ces neurones, ils purent montrer qu'un train de stimulations à haute fréquence renforçait l'amplitude du signal élec-



« Quand un neurone A est suffisamment proche d'un neurone B pour l'exciter et quand il contribue de manière répétée a activer ce neurone, des changements métaboliques ont lieu dans l'une ou l'autre cellule de telle manière que l'efficacité de A pour activer B augmente au cours du temps. »
(Hebb, *The organization of behavior*, 1949)

Figure 3.7 La plasticité synaptique selon le postulat de Hebb.

trique, traduisant leur recrutement synaptique, et que, une fois cette stimulation à haute fréquence réalisée, une stimulation plus douce donnait une réponse plus importante que celle obtenue au départ. Il s'agit donc d'une potentialisation par une stimulation conditionnante. Cette potentialisation dure ensuite plusieurs heures à jours. Le terme de potentialisation à long terme lui a donc été associé.

Son mécanisme est relativement simple et fait intervenir les synapses excitatrices au glutamate (voir figure 3.6). Ces synapses comportent généralement en présynaptique des vésicules contenant du glutamate et en postsynaptique des récepteurs AMPA et NMDA. Lors de leur activation par un potentiel d'action présynaptique, le glutamate libéré se fixe sur les récepteurs AMPA qui s'activent et produisent un potentiel postsynaptique excitateur, et sur les récepteurs NMDA qui, bien qu'activés, ne s'ouvriront pas, leur canal étant obstrué par un ion Mg^{++} extracellulaire, attiré par la négativité intracellulaire. Lors d'une stimulation à haute fréquence, la synapse va être activée de manière prolongée. Via les récepteurs AMPA, activables, la membrane postsynaptique va se dépolariser de manière prolongée, conduisant à la levée du bouchon Mg^{++} des récepteurs NMDA, le cation divalent n'étant alors plus attiré par la négativité intracellulaire. Les récepteurs NMDA alors perméabilisés vont laisser entrer des ions Na^{+} et surtout Ca^{++}. L'augmentation de concentration postsynaptique en Ca^{++} est à l'origine de multiples phénomènes de modification synaptique. Via la *calmodulin-dependant protein kinase* (CamKII) et la protéine kinase C (PKC), une phase précoce s'opère, comprenant une phosphorylation des récepteurs AMPA à leur pôle intracellulaire, augmentant leur efficacité, et une augmentation du nombre de récepteurs exprimés à la membrane. À une phase plus tardive, le noyau va synthétiser plus de récepteurs AMPA qui seront exprimés à la membrane. Ainsi, pour un même potentiel d'action présynaptique, la libération de glutamate va activer plus de récepteurs AMPA postsynaptiques et donc augmenter le potentiel postsynaptique excitateur. La LTP a également un pendant présynaptique. La montée de Ca^{++} postsynaptique active la NO-synthase produisant le gaz monoxyde d'azote (NO) qui diffuse librement, notamment de manière rétrograde en présynaptique. Le NO y induit divers phénomènes augmentant la libération vésiculaire de glutamate.

La plasticité synaptique module le fonctionnement synaptique en fonction de l'activité et est à la base des processus physiologiques d'apprentissage et de mémoire. Nécessitant une dépolarisation postsynaptique suivie de l'activation de récepteurs NMDA, elle peut s'établir lorsque la stimulation présynaptique est intense et prolongée ou lorsque le neurone postsynaptique est dépolarisé par une autre voie synaptique par exemple. Une stimulation associative sera dès lors un mécanisme privilégié, qu'elle entraîne une somation temporelle (train de stimulation) ou spatiale avec co-activation par une autre synapse.

Mais une plasticité négative existe aussi. Il s'agit de la dépression à long terme. Elle est déclenchée par une stimulation synaptique à basse fréquence (1 à 5 Hz) et fait intervenir une augmentation modérée du Ca^{++} postsynaptique. Des protéines intracellulaires autres comme des phosphatases alors activées vont réduire l'efficacité des récepteurs AMPA en les déphosphorylant. Le nombre de récepteurs AMPA exprimé à la synapse semble également réduit.

Les récepteurs couplés aux protéines G : la neuromodulation

À côté du mode d'action des neurotransmetteurs qui se fixent sur une protéine réceptrice contenant le canal ionique, il existe un autre mode d'action des neuromédiateurs, où le récepteur et le canal ionique qui lui sont associés sont des protéines distinctes éloignées l'une de l'autre. Dans ce cas, le couplage fonctionnel entre ces deux protéines est assuré par une troisième protéine intracellulaire que l'on appelle protéine G, composée de trois sous-unités : α, β, γ, la sous-unité α liant du GTP (figure 3.8). Cette protéine G, lorsqu'elle est activée, va moduler directement ou par l'intermédiaire d'un second messager l'ouverture des canaux ioniques. Parmi les synapses fonctionnant sur le même mode, on peut citer les récepteurs β-adrénergiques, le récepteur muscarinique à l'acétylcholine, les récepteurs métabotropiques au glutamate ou au GABA. On peut distinguer schématiquement deux cas : la protéine G activée par le récepteur ayant fixé le neurotransmetteur se scinde en une unité β-γ et une unité α possédant le GTP. Cette dernière unité, en libérant un phosphate, va activer directement les canaux ioniques, et déclencher leur ouverture. Mais le plus souvent, l'activation de la protéine G par le récepteur n'est que le début d'une cascade enzymatique qui aboutit à la formation d'un second messager. Le second messager module alors directement les canaux ioniques ou active une protéine kinase spécifique qui, à son tour, va phosphoryler les canaux ioniques. Il existe donc deux points clés dans ce mécanisme : d'une part, l'activation du récepteur par le neurotransmetteur doit entraîner l'activation de la protéine G ; d'autre part, la sous-unité α qui est liée au GTP doit être disponible pour libérer de l'énergie. En fait, la connaissance des différents types de protéine G existant dans ce type de synapse, la caractérisation des enzymes responsables de la formation des seconds messagers et l'identification des protéines kinases impliquées restent en grande partie à déterminer pour comprendre le fonctionnement de ce mode de communication entre les neurones du SNC.

Inhibition présynaptique

L'inhibition présynaptique est le résultat d'un agencement synaptique particulier qui s'avère être très fréquent dans le SNC des mammifères étudiés en microscopie électronique. Un bouton synaptique principal se projette sur une dendrite du neurone postsynaptique alors qu'un second bouton synaptique provenant d'un troisième neurone va se projeter sur le bouton synaptique principal. Si un potentiel d'action parvient à son niveau, le fonctionnement synaptique va engendrer une dépolarisation locale temporaire du bouton synaptique principal. Si, simultanément, un potentiel d'action parvient au bouton synaptique principal, cette dépolarisation réduira la quantité de Ca^{++} entrant dans le cytoplasme nécessaire à l'exocytose des vésicules

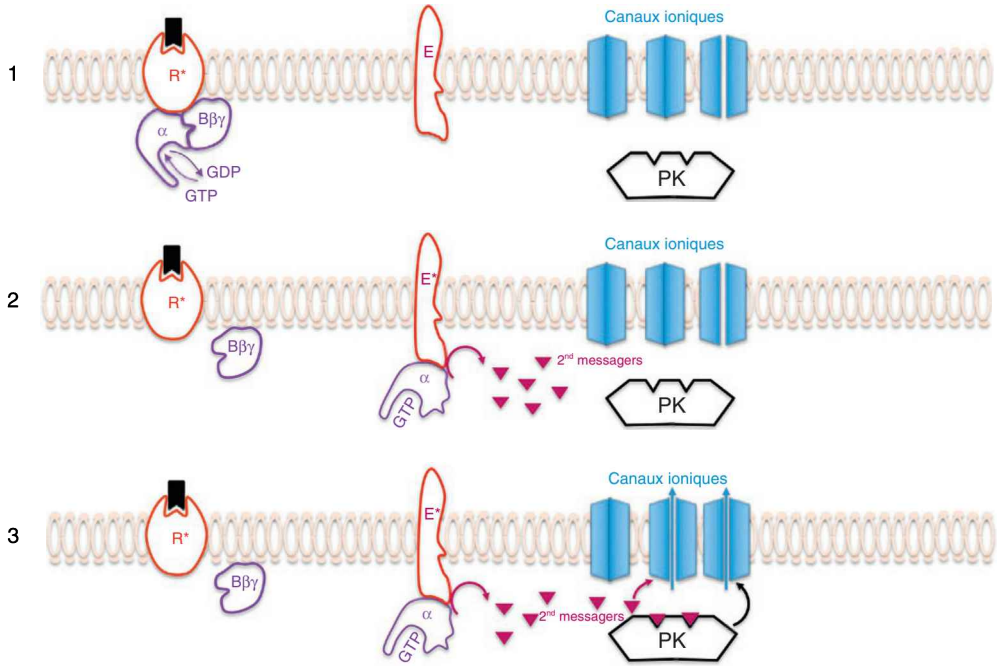


Figure 3.8 L'activation des protéines G couplées à un récepteur entraîne la formation d'un second messager. 1. La liaison du neuromédiateur avec son site récepteur active la fixation d'une molécule de GTP sur la sous-unité α de la protéine G qui se scinde alors de la seconde sous-unité. 2. La sous-unité α active une enzyme E transmembranaire ou non qui catalyse le second messager. 3. Le second message peut interagir directement avec des canaux ioniques ou activer une protéine kinase (PK) qui catalyse ensuite une série de réactions plus ou moins complexes.

synaptiques. Il en résultera que la dépolarisation locale de la membrane postsynaptique de la dendrite du neurone numéro 2 sera moindre que la normale. Il s'agit là du phénomène d'inhibition présynaptique qui n'est pas une inhibition au sens propre, mais une modulation de la dépolarisation postsynaptique.

Synapses électrotoniques : les jonctions *gap*

Ce sont des jonctions serrées (*gap-junctions*) entre deux neurones, constituées par deux complexes de six protéines constituant un hémicanal à la membrane plasmatique connecté à un hémicanal d'un autre neurone. Ces hémicanaux sont nommés *connexines*. Il en existe 21 chez l'homme. Ils dessinent un pore de 20 Å pouvant laisser passer des ions et des seconds messagers de petite taille. Les jonctions *gap* conduisent le courant ionique et transmettent directement les variations de potentiel d'un neurone à l'autre, sans délai synaptique et de manière bidirectionnelle. Des fréquences élevées de variation de potentiel membranaire peuvent être transmises fidèlement dans leur dynamique temporelle, mais au prix d'une importante perte d'amplitude. On les trouve au niveau de la rétine où elles relient entre elles les cellules horizontales (voir chapitre 13). Elles jouent un rôle dans la synchronisation des activités neuronales, car elles ne présentent pas de délai de transmission synaptique ou dans le fonctionnement des microcircuits d'interneurones. Des jonctions *gap* peuvent aussi connecter certaines cellules pyramidales. Elles sont très abondamment exprimées à la membrane des astrocytes et créent des réseaux astrocytaires. Les connexines peuvent aussi être isolées, non connectées à une autre connexine et mettre en relation le cytoplasme neuronal ou astrocytaire et le milieu extracellulaire.

Chapitre 4

Les circuits et réseaux de neurones, codage neuronal, bruit

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Principe général de convergence-divergence 41
Circuits de neurones élémentaires 42
Grands réseaux de neurones 43
Codage neuronal 44
Rôle du bruit 47

Vous trouverez dans ce chapitre des expériences simulées, appelées « Manipulations » et numérotées de 15 à 30. Ces manipulations seront réalisées en utilisant des simulateurs informatiques téléchargeables. On trouvera les explications pour le téléchargement des simulateurs dans l'annexe de cet ouvrage et les exercices eux-mêmes uniquement sur le site internet indiqué sur la deuxième page de couverture de cet ouvrage.

Les neurones ne sont jamais isolés. Ils communiquent entre eux par les synapses, et forment donc des réseaux au sein desquels l'information transite, est modifiée, améliorée, extraite, etc. Le système nerveux est une formidable machine de traitement de l'information, souvent imitée, mais encore jamais égalée par les ingénieurs. Ces derniers arrivent à construire des ordinateurs qui calculent extrêmement vite, et de plus en plus performants, mais qui restent loin d'atteindre même les performances d'un vulgaire chat de gouttière. Pourtant, le système nerveux traite l'information en assemblant des éléments extrêmement lents (1 ms pour un potentiel d'action, avec de plus une période réfractaire l'empêchant de répondre très rapidement à une nouvelle sollicitation), comparés aux microprocesseurs actuels. C'est donc l'organisation des circuits de traitement de l'information qui compense cette lenteur.

Le système nerveux ne fait pas que traiter l'information venant de capteurs extérieurs (les organes des sens) ; il produit également des comportements, des rythmes (comme le rythme respiratoire, ou celui de la marche), qui peuvent être, au contraire, extrêmement lents comparés aux fréquences de décharge des neurones individuels (la respiration a une fréquence de 10 à 12 cycles par minute). Là encore, on est en présence d'architectures de réseaux de neurones permettant de produire ces rythmes lents.

Ces différents types de circuit ne sont pas encore, et de loin, tous élucidés. C'est le cas en particulier de ceux qui sont capables de générer la conscience, la pensée, encore très mystérieux ne serait-ce que parce que cela n'est pas accessible expérimentalement chez des animaux, qui ont peut-être ce genre de fonction supérieure, mais ne peuvent pas l'exprimer de manière compréhensible pour les humains. On ne sait parfois même pas où les situer anatomiquement.

Néanmoins, il reste qu'un certain nombre de circuits sont bien connus, que leur rôle est clairement établi, et qu'ils sont, pour certains, largement utilisés en de nombreux endroits du système nerveux.

Principe général de convergence-divergence

Ce n'est jamais un axone unique qui apporte une information sur un neurone unique. La même information est véhiculée simultanément (on parle de traitement parallèle de l'information) par de nombreux axones, et elle est distribuée sur de nombreux neurones cibles. Évidemment, tous les axones n'ont pas exactement la même longueur, et l'information partie en même temps d'un récepteur sensoriel va arriver au bout d'un certain temps au même moment *en moyenne*. Cette arrivée des influx légèrement désynchronisée produit ce que l'on appelle un *bruit structurel*.

D'une manière générale, le système nerveux fonctionne donc sur une base statistique. Il va faire la moyenne pondérée des informations, ce qui assure sa fiabilité.

Ainsi le circuit de la figure 4.1 montre-t-il le parallélisme de l'arrivée des informations. La même information est distribuée sur plusieurs neurones. Chaque neurone cible

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

reçoit les mêmes informations de plusieurs axones. On a de la sorte une grande sécurité : si des axones amenant l'information sont lésés, celle-ci n'est pas perdue du fait de la redondance, et si un neurone cible est lésé, tous les autres reçoivent la même information, qui ne sera donc pas perdue. Cette redondance de l'information et des neurones est retrouvée dans l'ensemble du système nerveux, et plus particulièrement au niveau des structures sensorielles.

Circuits de neurones élémentaires

Ces circuits impliquent peu de neurones et on les retrouve généralement en de nombreux endroits du système nerveux, et pour de nombreuses fonctions. Nous ne décrirons ici que les circuits élémentaires, leur déclinaison au niveau des systèmes dans lesquels ils sont impliqués étant développée lorsque nécessaire dans les chapitres correspondants.

Circuit d'inhibition récurrente

Ce circuit renvoie l'information, par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs interneurones inhibiteurs, sur le neurone qui l'a émise (figure 4.2A). Cela réalise un limiteur de fréquence, car plus le neurone décharge vite, plus il est inhibé, ce qui a pour effet de limiter sa fréquence de décharge à une valeur maximale, ce plateau étant atteint exponentiellement. Le prototype en est la boucle de rétroaction inhibitrice de Renshaw au niveau des motoneurones dans la corne antérieure de la moelle, qui empêche que les muscles soient trop sollicités par une fréquence de décharge trop importante.

Manipulation 15 : circuit d'inhibition récurrente.

Circuit d'inhibition latérale

Ce circuit ressemble au précédent, si ce n'est qu'il ne renvoie pas l'information sur le neurone qui l'a produite, mais sur ses voisins (figure 4.2B). Ce type de circuit permet de mettre au silence ou de diminuer la fréquence de décharge des neurones qui sont autour, ce qui a pour effet de faire ressortir l'activité du neurone générant cette inhibition latérale, et donc d'augmenter le contraste. Ce type de circuit se retrouve dans tous les systèmes sensoriels, du récepteur jusqu'au cortex. Cela n'a évidemment d'intérêt que s'il existe une topologie dans le système mettant en jeu ce type de circuit élémentaire (vision, somesthésie, etc.).

Manipulation 16 : circuit d'inhibition latérale.

Circuit d'inhibition antagoniste

Ce circuit implique deux systèmes, dont l'un doit être au silence lorsque l'autre est actif. C'est le cas du système des extenseurs et des fléchisseurs. Pour qu'un mouvement ait lieu, lorsque le fléchisseur est actif, l'extenseur doit être inactif. Dans ce circuit, chacun des neurones effecteurs vient inhiber l'autre neurone effecteur de manière croisée par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs interneurones (figure 4.2C). Le prototype en est l'inhibition croisée extenseur/fléchisseur. Mais on a également retrouvé le même principe pour des fonctions plus complexes comme la marche.

Manipulation 17 : circuit d'inhibition antagoniste.

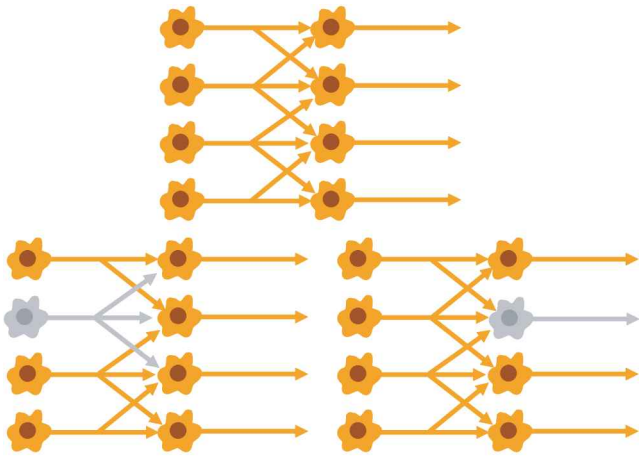


Figure 4.1 Principe de divergence-convergence. En haut : chaque neurone envoie la même information sur plusieurs neurones, et chacun reçoit de plusieurs neurones l'information. En bas à gauche : si une des voies d'entrée est lésée, l'information n'est pas perdue. En bas à droite : si une des voies de sortie manque, l'information n'est pas perdue.

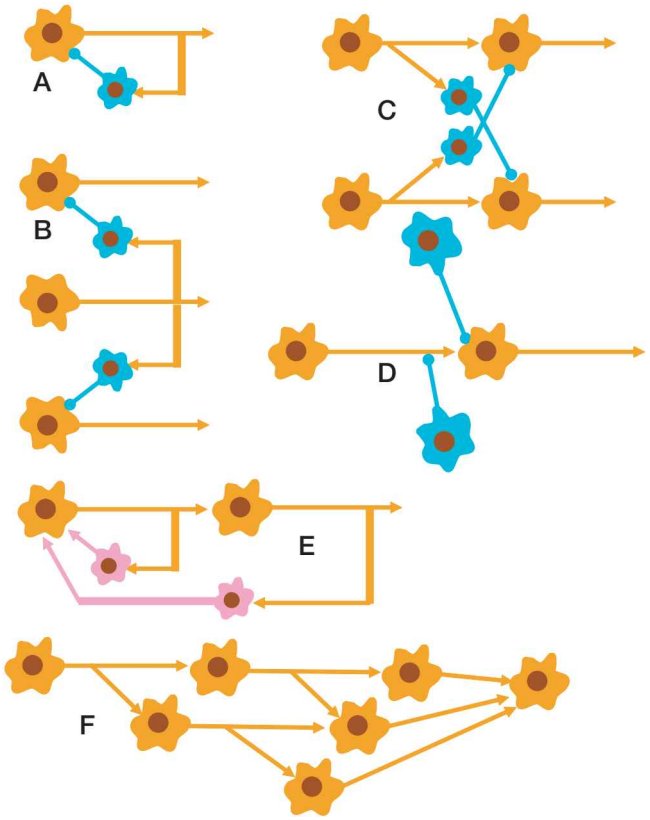


Figure 4.2 Les différents types de circuits de neurones élémentaires. A : inhibition récurrente ; **B** : inhibition latérale ; **C** : inhibition antagoniste ; **D** : circuit portillon ; **E** : circuit réverbérant ; **F** : circuit amplificateur. Les flèches indiquent une excitation, les points indiquent une inhibition. Les interneurones bleus sont inhibiteurs, les roses et orange sont excitateurs.

Circuit de blocage ou portillon

Ce circuit permet de contrôler la transmission d'un neurone à un autre par l'information venant d'un troisième neurone. Ce blocage peut être le fait d'une connexion synaptique du neurone contrôlant le neurone de sortie, en produisant un IPSP (*inhibitory postsynaptic potential*) qui se somme à l'EPSP (*excitatory postsynaptic potential*) produit par le neurone envoyant l'information, empêchant l'envoi d'un potentiel d'action par le neurone de sortie. Cela peut aussi être le fait d'une connexion présynaptique de l'axone du neurone contrôlant l'axone du neurone envoyant l'information (figure 4.2D). Le contrôle segmentaire de la douleur au niveau de la moelle met typiquement en jeu ce mécanisme (*gate-control* de Melzak et Wall) (voir chapitre 10).

Manipulation 18 : circuit de blocage ou portillon.

Circuit réverbérant ou de rétroaction positive

Ce circuit maintient un niveau d'activité permanent grâce à un retour excitateur, direct ou indirect, vers le neurone ayant lui-même envoyé l'information (figure 4.2E). Ce type de circuit se rencontre de fait dans les grands réseaux (comme la formation réticulée) où les très nombreuses connexions qui existent font que le signal arrive au bout d'un délai variable à revenir sur son émetteur. Ce type de circuit est néanmoins plus théorique que réellement observé de manière formelle dans une structure donnée, car il est quasi impossible de démontrer leur existence dans une telle structure, puisqu'il faudrait enregistrer simultanément l'ensemble des neurones de celle-ci. Leur existence se fonde sur des données statistiques et de neurobiologie théorique.

Manipulation 19 : circuit réverbérant ou de rétroaction positive.

Circuit amplificateur

Ce circuit amplifie le signal provenant d'un neurone en le distribuant à plusieurs neurones qui eux-mêmes le redistribuent à plusieurs neurones, etc., lesquels peuvent eux-mêmes converger vers un seul neurone (figure 4.2F). Ainsi, le signal est-il amplifié. Là encore, ce type de circuit, qui nécessite un grand nombre de neurones, est plus théorique que réellement observé de manière formelle dans une structure donnée. En pratique, c'est la conjonction des deux types de circuit, réverbérant et amplificateur, qui est présente dans les grands réseaux, et semble leur conférer des propriétés émergentes intéressantes.

Manipulation 20 : circuit amplificateur.

Grands réseaux de neurones

Le système nerveux central (SNC) n'est lui-même qu'un immense réseau de neurones, ou plutôt un ensemble de réseaux reliés entre eux. Étant donné le nombre considérable de neurones qui le constituent, il est évident que les circuits élémentaires qui viennent d'être décrits ne sont pas isolés, et qu'ils constituent eux-mêmes des réseaux au sein desquels l'information transite, est transformée, ou même générée. Ces grands réseaux sont le domaine d'étude privilégié de la neurobiologie théorique et surtout de la neurobiologie numérique, car leur étude analytique est rapidement impossible étant donné le nombre d'équations qui s'enchaînent. Or on sait bien que c'est de la compréhension du fonctionnement de ces grands réseaux que viendra le début du début de la compréhension du fonctionnement des fonctions supérieures.

Réseaux ordonnés

Les réseaux ordonnés, ou cristallins, sont des réseaux dans lesquels un motif de connexions entre neurones est répété de manière régulière, à la manière d'un cristal. Il en existe de nombreux exemples dans le système nerveux : la rétine (voir figure 13.5), le cervelet (voir figure 21.2), l'hippocampe ou corne d'Ammon (voir figure 26.2) en sont les exemples les plus typiques, mais les colonnes corticales motrices ou sensitives en sont un autre exemple. Ces circuits et leurs propriétés seront décrits dans les chapitres correspondants.

Réseaux « aléatoires »

On appelle réseau à connexions « aléatoires » les réseaux au sein desquels il n'a pas été possible de déterminer une structure cohérente de connexions. Bien sûr, cela ne signifie pas que les neurones qui les constituent sont réellement connectés au hasard, mais seulement qu'il n'a pas été possible de déterminer comment ils le sont. La formation réticulée bulbopontine en est un exemple typique. Néanmoins, ces réseaux, abondamment étudiés sur le plan théorique et avec les outils de neurobiologie numérique, ont des propriétés intéressantes, qualifiées d'émergentes, parce que l'on ne s'attendait pas à les observer, et qu'elles émergent non pas des propriétés des neurones, mais du fait que ces neurones sont organisés en réseaux. On distingue les réseaux excitateurs et les réseaux mixtes, excitateurs et inhibiteurs (un réseau qui ne serait qu'inhibiteur n'aurait aucune activité, ou inhiberait immédiatement toute information arrivant sur lui). Ces réseaux peuvent être complètement (chaque neurone est connecté à tous les autres) ou partiellement connectés (chaque neurone n'est connecté qu'à quelques autres, la situation habituelle).

Ce sont les réseaux excitateurs – ou en majorité excitateurs – partiellement connectés qui semblent avoir les propriétés émergentes les plus intéressantes. En effet, lorsqu'ils reçoivent une information venant d'autres neurones, ils l'amplifient, la mémorisent éventuellement en la faisant recirculer grâce aux circuits amplificateurs et réverbérants qui se constituent, éventuellement dynamiquement, au sein de ces réseaux. Dynamiquement, car il est possible qu'à un instant donné, un neurone soit en état de période réfractaire, et donc non réceptif, alors qu'un instant plus tard il sera de nouveau capable de retransmettre l'information. Cette notion de réseau dynamique (qui modifie sa conformation au cours du temps) est importante, et semble être la règle dans ce genre de réseau.

Manipulation 21 : comportements d'un réseau aléatoire mixte.

Manipulation 22 : comportements d'un réseau aléatoire excitateur.

Réseaux dynamiques

Le système nerveux peut modifier ses connexions sur des temps prolongés en modifiant le trajet de ses axones si un neurone cible produisant normalement des molécules induisant un tropisme positif vient à arrêter sa production ou si une voie est coupée (lésion) : l'axone pourra alors se diriger vers un autre neurone cible. Néanmoins, cela se passe sur des temps longs, étant donné la vitesse de régénérescence nerveuse.

Le système nerveux a d'autres moyens pour modifier la configuration de ses réseaux. Il peut utiliser les neuromodulateurs, qui agissent en modifiant les transmissions synaptiques (comme au niveau de la rétine, où la dopamine agit à l'instar d'un neuromodulateur en modifiant la conductance des *gap-jonctions* entre les cellules horizontales), mais aussi des moyens plus immédiats pour changer sa configuration, en utilisant des circuits de type portillon, que ces portillons soient de type inhibiteur pour supprimer provisoirement une connexion, ou de type excitateur pour faciliter l'usage d'une voie.

Manipulation 23 : réseaux dynamiques.

Réseaux partagés

De nombreux neurones sont spécialisés dans une fonction, et ne servent qu'à celle-ci. Mais la plupart des neurones sont impliqués dans plusieurs fonctions, et on peut enregistrer des neurones qui vont faire partie d'un circuit impliqué par exemple dans la mastication, servir également à un autre moment à la phonation, ou à la respiration. C'est même cette convergence de signaux provenant de plusieurs systèmes qui permet la synchronisation entre ces systèmes. Par exemple, les motoneurones impliqués dans la mastication (noyau moteur du trijumeau) reçoivent des informations venant des centres respiratoires qui vont dépolariser certains motoneurones pendant l'inspiration et d'autres pendant l'expiration, ce qui a pour effet de synchroniser les mouvements de mastication avec la respiration afin d'éviter des conflits pouvant provoquer des fausses routes. Dans le même ordre d'idées, des neurones thalamiques impliqués dans le contrôle de la musculature axiale reçoivent également une information des centres respiratoires afin de compenser les changements de centre de gravité dus aux modifications de la géométrie de la cage thoracique induites par la respiration (si ces neurones sont détruits, on observe des modifications de posture synchrones avec la respiration).

Manipulation 24 : réseaux partagés.

Les réseaux de neurones formels

Étant donné les extraordinaires propriétés du système nerveux, les ingénieurs ont essayé de développer des méthodes de traitement de l'information s'en inspirant. Cela s'appelle le neuromimétisme ou le connexionisme, puisque ces techniques s'inspirent des réseaux de neurones.

En 1943, McCulloch et Pitts ont défini ce que l'on appelle un neurone formel, qui est une simplification du neurone biologique : un neurone formel *j* reçoit des autres neurones formels *i* des entrées X_i ayant une valeur 0 ou 1 au niveau de synapses qui ont un certain « poids synaptique (W_{ij}) ». Le neurone formel fait la somme de toutes ses entrées *i* sur *j* (1 ou 0 multiplié par le poids synaptique W_{ij}), et « décharge » si cette somme est égale ou supérieure à un « seuil *S* ».

Mathématiquement, on écrit que le neurone *j* décharge si et seulement si :

$$X_1W_1 + X_2W_2 + X_3W_3 + \ldots > S$$

Un neurone formel est capable de réaliser les opérations booléennes classiques. Lorsqu'ils sont assemblés en réseaux, ils sont capables de résoudre des opérations très complexes. Un de leurs intérêts principaux est qu'ils peuvent apprendre grâce aux hypothèses proposées en 1949 par Donald O. Hebb, un neuropsychologue canadien. Ce dernier a présenté à cette époque une théorie dans laquelle il proposait que l'apprentissage soit fondé sur la modification des connexions synaptiques entre les neurones. Spécifiquement, la loi de Hebb s'énonce ainsi : « Quand l'axone d'un neurone A excite un neurone B de manière répétée, un processus de croissance ou un changement de métabolisme se met en place sur l'un ou l'autre des deux neurones, ou sur les deux, pour que la décharge de A fasse décharger plus efficacement B. » Ce principe d'apprentissage s'appelle « apprentissage hebbien ». Sur le plan neurophysiologique, ce type d'apprentissage peut être décrit comme un mécanisme local dépendant du temps, qui augmente l'efficacité synaptique en fonction de l'activité conjointe pré- et postsynaptique. Ce mécanisme est à rapprocher de la potentialisation à long terme (*long-term potentiation* [LTP]), impliquée dans les mécanismes de la mémoire (voir chapitre 26). Pour le connexionisme, l'apprentissage hebbien est un algorithme d'apprentissage non supervisé dans lequel le poids synaptique (W_{ij}) est augmenté si à la fois le neurone source *i* et le neurone cible *j* sont actifs en même temps.

Les réseaux de neurones artificiels, directement inspirés des mécanismes biologiques, sont maintenant utilisés industriellement dans de nombreux domaines (reconnaissance de forme, de caractère, classifications, etc.). L'intelligence artificielle et le *deep learning* qui permettent d'atteindre des performances étonnantes, jusqu'à battre des champions d'échec ou de go, utilisent directement des logiciels fondés sur ces notions de réseaux interconnectés.

Codage neuronal

On appelle *codage neuronal* la manière dont les informations sensorielles ou motrices sont codées par les neurones. Il caractérise la relation entre le stimulus et la réponse, soit du neurone unique, soit de l'ensemble du réseau de neurones selon le système impliqué.

Le neurone est capable de transporter une information sous forme de potentiel d'action sur de très longues distances comparativement à sa taille. Ces potentiels d'action ne sont en fait que des informations binaires (il y a ou il n'y a pas de potentiel d'action). Pour être compréhensible et avoir une signification pour les structures recevant cette information, celle-ci doit être codée, un peu comme en morse il existe des séquences longues et courtes pour représenter des lettres.

Bien que les potentiels d'action puissent varier quelque peu en durée, amplitude ou forme, ils peuvent être considérés comme des événements identiques stéréotypés. Si la

courte durée d'un potentiel d'action (environ 1 ms) est ignorée, un train de potentiels d'action (*spike train*), peut être caractérisé par une simple série d'événements tout-ou-rien représentables comme un point sur une ligne temporelle. On parle de *processus ponctuel*. La longueur (ou durée) des intervalles entre ces points (intervalles inter-*spikes*) est à la base du codage neuronal. L'étude du codage neuronal consiste à mesurer et à caractériser la façon dont les stimuli, comme la lumière ou l'intensité d'un son, ou la direction d'un mouvement de bras, sont représentés par l'organisation de trains de potentiels d'action. Les méthodes statistiques et celles de la théorie des probabilités et des processus stochastiques ponctuels ont été largement appliquées pour analyser les décharges neuronales.

Si le codage neuronal, que l'on vient d'évoquer, qui consiste à comprendre la manière dont un stimulus est codé, est important, le décodage, qui consiste à comprendre quel est le stimulus qui a provoqué une telle réponse, est tout aussi important. C'est souvent le seul signal que le physiologiste peut appréhender, et c'est un problème (appelé problème inverse) autrement plus complexe sur le plan théorique (le physiologiste enregistre un électroencéphalogramme [EEG], et aimerait savoir quelle est la lésion qui provoque la perturbation de l'EEG).

Le codage utilisé par les neurones dépend des systèmes auxquels ils appartiennent (les sons ne sont pas codés comme les goûts ou les odeurs). Nous verrons dans les chapitres correspondants les codages utilisés pour chaque système spécifique (quand il est connu !). Nous allons décrire ici les différentes catégories de codage en général.

Modalités de codage

Un train de potentiels d'action peut contenir de l'information fondée sur différentes modalités de codage. Par exemple, dans les neurones moteurs, la force avec laquelle un muscle innervé se contracte ne dépend que de la fréquence moyenne des décharges au sein du train de potentiels par unité de temps (on parle alors de *codage en fréquence*). D'autres dépendent du moment de survenue d'un potentiel unique (on parle alors de *codage temporel*). D'autres encore peuvent être liés à un stimulus externe, via un phénomène physique, comme pour les sons, ou encore être générés intrinsèquement par un réseau de neurones (on parle alors de *codage de population*).

Codage en fréquence

Le codage en fréquence est la modalité classique, qui considère que la majorité de l'information, sinon toute, est contenue dans la fréquence de décharge du neurone. Du fait de la redondance et du parallélisme décrits précédemment, les décharges sont traitées par le neurone qui reçoit l'information de manière statistique. C'est la fréquence de décharge qui compte et non une séquence spécifique de potentiels d'action. Dans la plupart des systèmes sensoriels, l'augmentation de la fréquence de décharge induite par l'augmentation d'intensité du stimulus est généralement non linéaire. Les informations qui seraient codées dans la structure du train de potentiels sont ignorées. On peut dire que ce type de codage est peu efficace, mais extrêmement robuste. On sait maintenant que le simple codage en fréquence est sans doute trop simpliste pour les structures complexes. Néanmoins, il y a plusieurs techniques qui permettent d'étudier le codage en fréquence.

Manipulation 25 : codage en fréquence.

Fréquence moyenne

La *fréquence moyenne* (ou moyenne temporelle, appelée *spike rate* en anglais, soit taux de potentiels d'action) est obtenue en comptant le nombre de potentiels d'action (PA) qui apparaissent au cours d'un processus et en le divisant par la durée du processus. La durée de la fenêtre de temps T dépend du processus et du type de neurone étudiés, et est enregistrée à partir d'un stimulus. Dans la pratique, pour obtenir des moyennes sensibles, plusieurs PA doivent se trouver dans la fenêtre de temps. Les valeurs typiques sont : $T = 100\ ms$ ou $T = 500\ ms$, mais la durée peut aussi être plus longue ou plus courte, selon le phénomène étudié. Cette fréquence moyenne peut être déterminée à partir d'un seul essai, mais au risque de perdre la résolution temporelle sur les variations de la réponse neuronale au cours du processus. La fréquence moyenne peut être utile et fiable dans les cas où le stimulus est constant ou varie lentement et ne nécessite pas une réaction rapide de l'organisme – et cela est le cas habituellement rencontré dans les protocoles expérimentaux. Dans le monde réel, cependant, cela est rare, et le stimulus change souvent sur une échelle de temps rapide. Par exemple, même lors de la visualisation d'une image statique, les yeux effectuent des microsaccades, des changements rapides de la direction du regard. L'image projetée sur les photorécepteurs rétiniens ne reste donc stable que pendant quelques millisecondes (voir chapitre 13).

Malgré ses insuffisances, le concept d'une fréquence moyenne est largement utilisé non seulement lors d'expériences, mais aussi dans des modèles de réseaux neuronaux. Elle a conduit à l'idée qu'un neurone transforme des informations venant d'une variable d'entrée unique (la force du stimulus) en une seule variable de sortie continue (la fréquence de sortie).

Manipulation 26 : fréquence moyenne.

Fréquence de décharge en fonction du temps

La *fréquence de décharge* en fonction du temps est définie comme le nombre moyen de PA (en moyenne sur les essais successifs) qui apparaissent lors d'un court intervalle entre les instants t et $t + \Delta t$, divisé par la durée de l'intervalle Δt. On l'utilise aussi bien pour les stimuli stationnaires que pour ceux présentant une évolution temporelle. Pour mesurer expérimentalement la fréquence de décharge en fonction du temps, on stimule un neurone avec une certaine séquence d'entrée et on enregistre sa sortie. La même séquence de stimulation est répétée à plusieurs reprises et la réponse neuronale est rapportée dans un *histogramme post- ou péristimulus* (*post-stimulus-time histogram* [PSTH]) (voir figure 4.3).

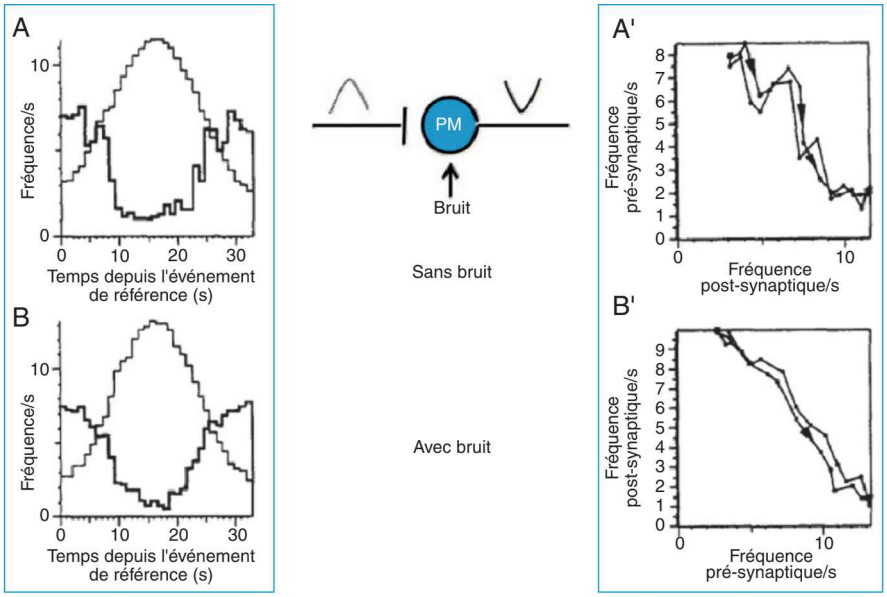


Figure 4.3 Linéarisation par le bruit. Un signal sinusoïdal est envoyé *via* une fibre inhibitrice à une cellule autorythmique (*pacemaker* [PM]). Un bruit aléatoire peut être ajouté à cet input. À gauche : en trait fin, histogramme de fréquence des potentiels d'actions en entrée. En trait gras : histogramme de fréquence des potentiels d'action en sortie. À droite : figure de Lissajous (entrée versus sortie) des mêmes signaux. En haut (**a** et **a'**) en l'absence de bruit, en bas (**b** et **b'**) en présence de bruit. On remarque que le signal de sortie est linéaire en présence de bruit alors qu'il ne l'est pas en l'absence de bruit.

Manipulation 27 : histogramme post- ou péristimulus.

Le temps t est mesuré par rapport au début de la séquence de stimulation. Le temps Δt doit être assez important, de quelques millisecondes, afin qu'il y ait suffisamment de PA dans l'intervalle Δt pour obtenir une estimation fiable de la moyenne. Le nombre de PA $n_K(t; t + \Delta t)$ additionné sur toutes les répétitions de l'expérience divisé par le nombre K de répétitions est une mesure de l'activité typique du neurone entre l'instant t et $t + \Delta t$. Une autre division par la durée de l'intervalle Δt donne une estimation de la fréquence de décharge en fonction du temps $f(t)$ du neurone.

Expérimentalement, la mesure de la fréquence de décharge en fonction du temps est une méthode utile pour évaluer l'activité neuronale, en particulier dans le cas des stimuli présentant une évolution temporelle. Le problème évident de cette approche est qu'elle ne peut pas être le système de codage utilisé par les neurones dans le cerveau. Les neurones ne peuvent pas attendre que les stimuli se présentent à plusieurs reprises avant de générer une réponse ! Néanmoins, les neurones ne sont pas isolés, et il y a de grandes populations de neurones indépendants qui reçoivent le même stimulus. Au lieu d'enregistrement à partir d'une population de neurones N dans un seul tirage, il est plus facile d'enregistrer expérimentalement à partir d'un seul neurone et la moyenne sur N répétitions. Cela est possible car on est en présence d'un *système ergodique* (un système est dit ergodique si, à l'équilibre, la valeur moyenne d'une grandeur calculée de manière statistique est égale à la moyenne temporelle de cette grandeur). Ainsi, le codage par la fréquence de décharge en fonction du temps repose sur l'hypothèse implicite selon laquelle il y a toujours des populations de neurones (voir figure 4.1).

Codage temporel

Lorsque des fluctuations de fréquence de décharge élevées ou une temporalité précise sont trouvées pour transporter l'information, on parle de code temporel. La résolution temporelle du code neuronal tourne autour de la milliseconde. Cette temporalité précise est certainement un élément important dans le codage neuronal.

Les codes temporels emploient les aspects de l'activité qui ne peuvent pas être décrits par la fréquence de décharge. Par exemple, la date d'arrivée du premier PA après un stimulus, ou le temps écoulé entre la survenue de deux PA successifs (*intervalle inter-spikes* ou ISI pour *inter-spikes interval*). Comme il n'existe aucune référence temporelle absolue dans le système nerveux, le codage de l'information est effectué soit sur la chronologie relative des PA dans une population de neurones, soit par rapport à une onde cérébrale en cours (EEG).

Manipulation 28 : intervalle inter-*spikes*.

La structure temporelle d'un train de PA est déterminée à la fois par la dynamique du stimulus et par la nature du processus de codage neuronal. Les stimuli qui changent rapidement ont tendance à générer des PA précisément

temporalisés et avec une évolution rapide des fréquences de décharge, peu importe quelle stratégie de codage neuronal est utilisée. Le codage temporel se réfère à la précision temporelle de la réponse qui ne vient pas seulement de la dynamique du stimulus, mais qui se rapporte pourtant à des propriétés de celui-ci. L'interaction entre le stimulus et la dynamique de codage rend difficile l'identification d'un code temporel.

Codage de population

Le codage de population représente les stimuli à l'aide des activités combinées d'un certain nombre de neurones. Chaque neurone a une distribution des réponses pour un certain jeu de stimuli en entrée, et les réponses combinées de nombreux neurones déterminent une sortie globale du réseau en fonction du stimulus en entrée.

Du point de vue théorique, le codage de population est l'un des rares problèmes en neurosciences mathématiquement bien formulé et est un des champs où la neurobiologie numérique a permis de grandes avancées. Des études expérimentales ont montré que ce paradigme de codage est largement utilisé dans le capteur et les zones motrices du cerveau. Par exemple, dans l'aire visuelle MT, les neurones codent la direction du mouvement (voir chapitre 13). En réponse à un objet se déplaçant dans une direction particulière, de nombreux neurones de l'aire MT déchargent de manière asynchrone (bruitée), mais statistiquement en cohérence bruitée et statistique lorsque l'on regarde l'activité globale de la population. La direction du déplacement de l'objet est déduite de l'activité de la population, à l'abri de la fluctuation du signal existant dans un neurone unique (voir l'effet bénéfique du bruit ci-après).

Le codage de population a un certain nombre d'avantages dont une réduction de l'incertitude due à la variabilité des neurones et la capacité de représenter un certain nombre d'attributs différents du stimulus d'entrée simultanément. Ce codage est aussi beaucoup plus rapide que le codage fréquentiel et peut refléter les changements des conditions de stimulation presque instantanément. Les neurones individuels dans une telle population ont généralement des sélectivités différentes mais qui se chevauchent, de sorte que de nombreux neurones, mais pas nécessairement tous, répondent à un stimulus donné.

Rôle du bruit

Le *bruit* consiste en signaux parasites qui se superposent au signal normal, pur, donnant un signal bruité. Le bruit qui nous concerne ici est essentiellement un bruit aléatoire (perturbations accidentelles), et est en général représenté par l'arrivée d'informations asynchrones aléatoires. En pratique, le bruit peut tout à fait être dû à la superposition avec d'autres signaux, pas aléatoires du tout, mais asynchrones, ou sans rapport avec le signal auquel on s'intéresse.

Le bruit linéarise la réponse des neurones

On pourrait penser que, perturbant le signal, le bruit aléatoire est délétère. En fait, le bruit semble être au contraire très bénéfique pour le traitement de l'information par le système nerveux. En effet, le bruit évite que les neurones ne se synchronisent tous en même temps, et de ce fait se trouvent tous simultanément en phase réfractaire absolue puis relative, empêchant le système de répondre. Cette synchronisation provoque d'importantes non-linéarités dans la réponse des neurones, c'est-à-dire qu'une entrée d'intensité croissante ne produira pas obligatoirement une fréquence de décharge toujours croissante en sortie. L'ajout de bruit linéarise la réponse des neurones (figure 4.3). Ce fait n'est pas propre au système nerveux, et les physiciens connaissent bien ce phénomène.

Manipulation 29 : linéarisation de la réponse d'un neurone par le bruit.

Le bruit permet de générer des rythmes

Le bruit maintient un niveau de dépolarisation permanent des neurones dans un réseau, qui sans bruit resterait silencieux. Cette propriété semble capitale pour la genèse de certains rythmes comme le rythme respiratoire (figure 4.4). Celui-ci semble être généré au sein de la formation réticulée bulbopontine, donc un réseau de type « aléatoire » à grande majorité excitateur. La formation réticulée (voir chapitres 22 et 23) reçoit de l'ensemble de l'organisme des informations qui sont par essence asynchrones, car venant de toutes les modalités sensorielles indépendamment. Ces informations arrivent sur les neurones, en font décharger quelques-uns, qui eux-mêmes font décharger ceux avec lesquels ils sont connectés, et ainsi de suite, réalisant une cascade d'excitation qui finit par embraser tout le réseau. Mais plus le nombre

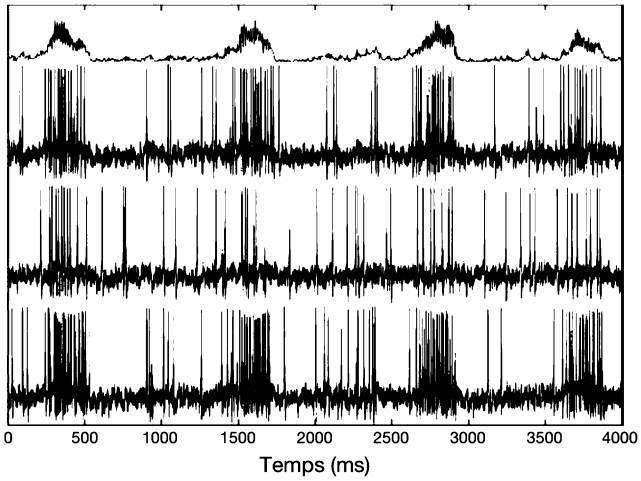


Figure 4.4 Effet du bruit dans un réseau excitateur partiellement connecté (simulation d'un réseau de 150 neurones). Les trois traces du bas représentent l'enregistrement intracellulaire de neurones tirés au hasard dans le réseau. La trace du haut représente le nombre de neurones actifs simultanément dans ce réseau, et donc l'activité globale du réseau. On constate que le réseau produit un rythme lent assez régulier (simulation faite avec XNBC).

de neurones qui déchargent augmente, moins il y a de neurones pouvant être activés, puisque la plupart sont passés en phase réfractaire, et le réseau finit par devenir silencieux, faute de neurones disponibles. L'ensemble des neurones étant en phase réfractaire, ils ne peuvent plus répondre au bruit qui continue d'arriver sur le réseau, jusqu'à ce que leur potentiel soit revenu à sa valeur de repos, et le cycle recommence. Si le bruit disparaît ou devient trop faible (mise au repos de la formation réticulée au cours du sommeil par exemple), la respiration pourrait s'arrêter. On a émis l'hypothèse que la présence de neurones pacemakers au sein du réseau, normalement soumis aux mêmes influences que les autres neurones du réseau, pourrait servir, du fait de leur autorythmicité, à redémarrer le réseau en l'absence de bruit, permettant à ce rythme vital de ne jamais s'arrêter.

Manipulation 30 : genèse d'un rythme lent dans un réseau excitateur.

Le temps de conduction entre neurones est également un facteur important pour le comportement des réseaux de neurones. En effet, selon le moment d'arrivée des signaux, ils peuvent tomber en phase réfractaire ou non, et l'effet sera alors très différent.

Partie 2

Régulations endogènes

PLAN DE LA PARTIE

5 Le liquide céphalorachidien 51
6 Le débit sanguin cérébral 59
7 Le contrôle de l'homéostasie 65
8 Le système nerveux végétatif ou « autonome » 75

This page intentionally left blank

Le liquide céphalorachidien

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Rappel anatomique 51
Composition du liquide céphalorachidien 51
Production du liquide céphalorachidien 52
Circulation du liquide céphalorachidien 54
Pression du liquide céphalorachidien 55
Rôle du liquide céphalorachidien 55
Barrières méningées 55
Exploration du liquide céphalorachidien 56

Le liquide céphalorachidien ou LCR (appelé en anglais *cerebrospinal fluid* [CSF]) constitue une des parties du compartiment extracellulaire. L'examen du LCR étant un acte important de la médecine courante, il est essentiel d'avoir une idée claire de son anatomie et de sa physiologie.

Rappel anatomique

Le système nerveux central (SNC) est enveloppé par les méninges qui sont, de dehors en dedans, la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère (figure 5.1). La dure-mère est constituée par un tissu fibreux bordé par un endothélium. C'est la seule partie du cerveau qui contienne des récepteurs à la douleur. Entre la dure-mère et l'arachnoïde, qui ne pénètre pas dans les sillons, on trouve l'espace sous-dural qui contient une petite quantité de liquide ressemblant à de la lymphe. La dernière méninge, la pie-mère, pénètre dans les sillons. C'est entre la pie-mère et l'arachnoïde que se trouve le LCR, soit 150 cm^3 dans l'espace sous-arachnoïdien (figure 5.1). La dure-mère se termine au niveau de la deuxième vertèbre sacrée, alors que l'extrémité inférieure de la moelle se trouve à la hauteur de la première vertèbre lombaire. L'enveloppe médullaire peut donc être ponctionnée au niveau de la région lombaire basse, sans risque de provoquer une lésion médullaire. C'est là qu'on prélève le LCR par ponction lombaire (PL), au-dessous de L1 et du cône terminal de la moelle.

Le LCR se trouve donc à l'extérieur du SNC où il forme des citernes (figure 5.2) :

- grande citerne sous le cervelet ;
- citerne basilaire qui contient l'artère basilaire ;
- citerne interpédonculaire qui contient le polygone de Willis.

Mais le LCR se trouve aussi à l'intérieur du SNC (figure 5.3), dans les ventricules V1 et V2 qui communiquent avec V3 par les trous de Monro, et dans V4 qui est relié à V3 par l'aqueduc de Sylvius. V4 communique avec l'extérieur par le foramen de Magendie médian et les foramens de Luschka latéraux. Dans ces cavités, il n'y a que la pie-mère comme méninge, il n'y a pas d'arachnoïde.

Ainsi le LCR peut-il et doit-il circuler librement de l'intérieur à l'extérieur du SNC.

Une des fonctions principales du LCR est de fournir au SNC un environnement physicochimique remarquablement constant afin de maintenir sa fonction à son efficacité maximale.

Composition du liquide céphalorachidien

C'est un liquide clair incolore de pH 7,32 environ. Son poids spécifique relatif est ≠ 1,005. Il contient de 3 à 5 lymphocytes par centimètre cube. Sa composition est différente de celle du plasma, bien qu'elle en soit voisine, comme le montre le tableau 5.1.

Le liquide intraventriculaire est normalement dépourvu de cellules et de protéines ; celles-ci sont ajoutées au

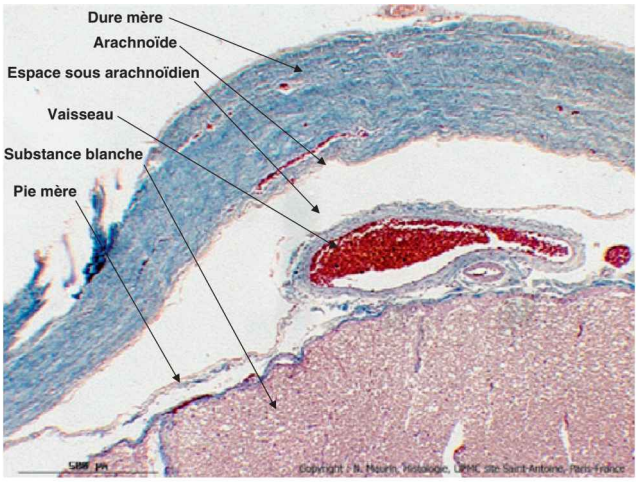


Figure 5.1 Dure-mère (pie mère et substance blanche) au niveau médullaire (×40). Moelle humaine, trichrome de Masson modifié Goldner. *Avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

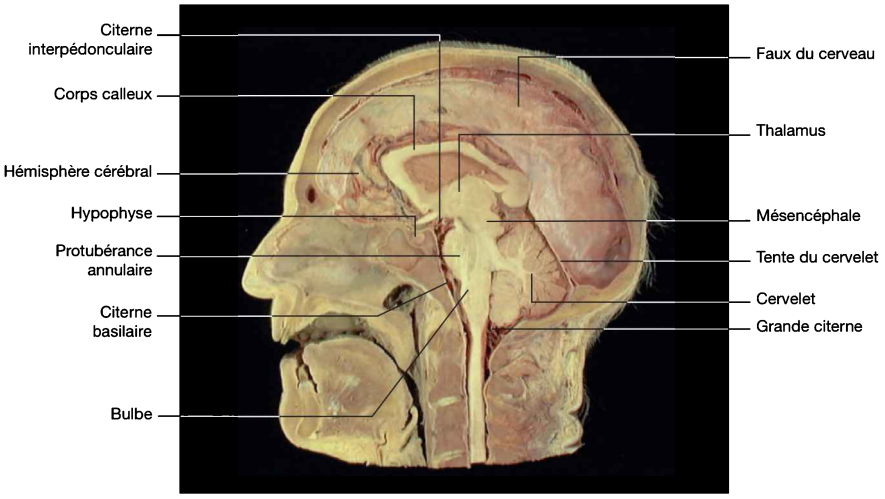


Figure 5.2 Coupe sagittale médiane de la tête, montrant la disposition de l'encéphale et des méninges. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 5.3.*

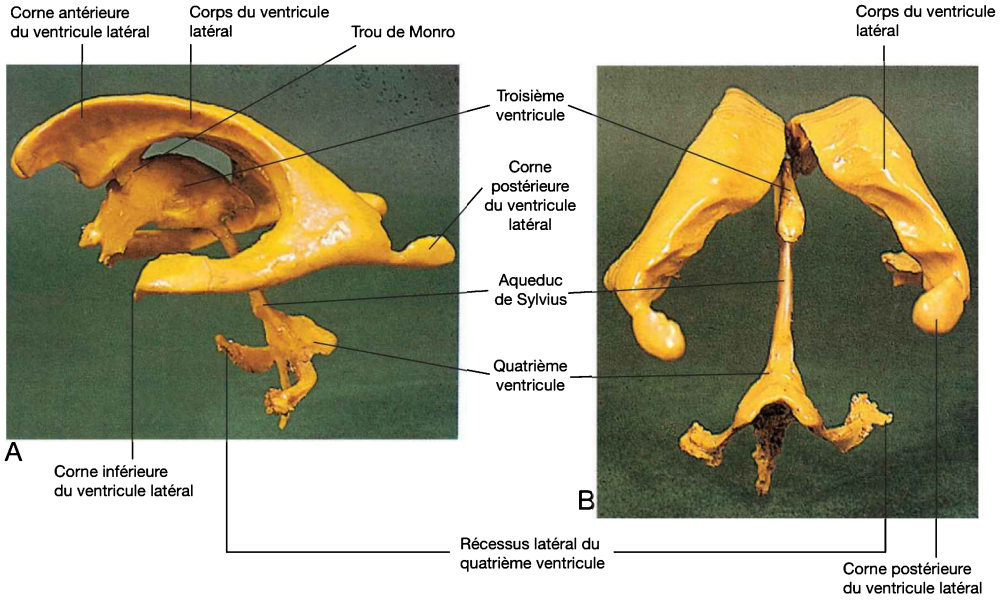


Figure 5.3 Moulage en résine du système ventriculaire. A. Vue latérale. **B.** Vue postérieure. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 6.1.*

Tableau 5.1 Compositions comparées du plasma et du LCR.

	Plasma	LCR
Na^+	150 mmol/l	147 mmol/l
K^+	4,6 mmol/l	2,8 mmol/l
Ca^{++}	A,8 mmol/l	1,1 mmol/l
Cl^-	115 mmol/l	130 mmol/l
HCO_3^-	26 mmol/l	22 mmol/l
pH	7,4	7,3
P_{CO2}	45 mmHg	50 mmHg
Protéines	8 g/100 ml	0,02 g/100 ml

LCR dans l'espace sous-arachnoïdien par exsudation à partir des vaisseaux méningés, et proviennent probablement de cellules desquamées dans l'espace sous-arachnoïdien.

Le volume total de LCR chez l'homme est de 100 à 150 cm^3. Lorsque le LCR est ponctionné ou est libre de s'écouler vers l'extérieur, sa vitesse de formation est de 20 cm^3 à l'heure, soit à peu près 500 cm^3 par 24 heures.

Production du liquide céphalorachidien

Le LCR est produit au niveau des plexus choroïdes pour la plus grande part, mais aussi au niveau des capillaires de

l'espace sous-arachnoïdien, spinal et péri-encéphalique, et pour une faible part au niveau des vaisseaux intraparenchymateux. Il rejoint alors l'espace sous-arachnoïdien par les espaces périvasculaires de Virchow-Robin.

Plexus choroïdes

Le plexus choroïde est une différenciation du système pie-mère/capillaire. Il en existe partout, mais il y en a surtout au niveau des ventricules latéraux et de V4. Les plexus choroïdes sont responsables d'au moins 65 % du LCR produit dans les ventricules ainsi que de la clairance de solutés du LCR vers le sang, tels que d'anions étrangers, d'acides aminés et de prostaglandines.

L'épithélium choroïde est constitué d'une couche de cellules épithéliales à bordure en brosse disposées sur une membrane basale (figure 5.4). La jonction entre les cellules n'est pas parfaite et les capillaires sont fenêtrés. Cela fait qu'il existe des échanges libres entre le sang et le liquide interstitiel.

Mécanisme de la production

Le moteur principal de la sécrétion du LCR est le transfert actif du Na^+ de l'espace interstitiel vers le ventricule. Cela se fait en deux étapes (figure 5.5).

La première étape est passive, la seconde active. Le Na^+ est échangé passivement à la base de la cellule suivant un gradient de potentiel. Puis il est rejeté dans le ventricule par une pompe Na/K qui fonctionne à l'ATP. Le débit de cette pompe à Na/K est limité par la vitesse d'entrée du Na^+ au pôle basal de la cellule. De même, le CO_2 entre dans la cellule, y est hydraté pour former de l'H_2CO_3 qui est lui-même scindé, sous l'action d'une anhydrase carbonique, en HCO_3^-, qui est rejeté du côté LCR, et H^+, qui est échangé contre Na^+.

La cellule choroïde rejette donc beaucoup d'ions et rend son pôle apical très hypertonique. C'est cela qui attire l'eau vers le ventricule, de façon passive, suivant un gradient osmotique. En résumé, les plexus choroïdes sécrètent un mélange de Na^+, Cl^- et d'anions comme HCO_3^-, ce qui entraîne l'eau dans les ventricules. Par ailleurs, ils réabsorbent du K^+ du LCR vers le sang.

Cela explique pourquoi l'acétazolamine (Diamox®), qui est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, réduit la sécrétion de LCR. En effet, H_2CO_3 n'étant plus dissocié, les ions H^+ diminuent, donc les ions Na^+ rentrent moins et la pompe Na/K n'est plus alimentée et ne rejette donc plus de

Figure 5.4 Plexus choroïdes. En haut : vue macroscopique (×10). En bas : vue microscopique (×400). *Avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

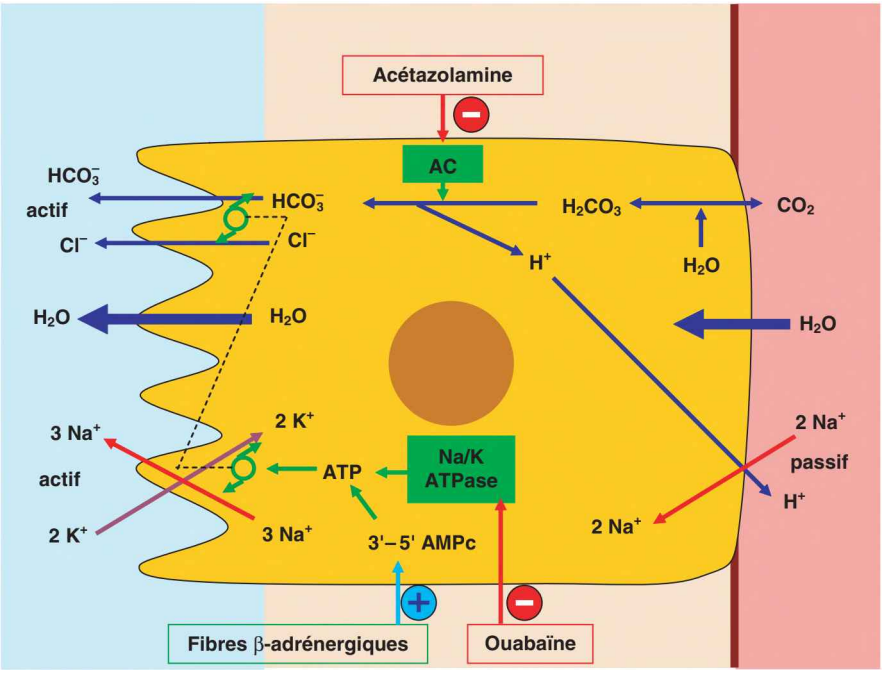


Figure 5.5 Mécanisme de production du LCR dans la cellule choroïdale ou choroïde.

Na^+, plus d'anions tampons et plus de bicarbonate, et donc l'eau ne suit plus. En effet, une pompe à anions est couplée à celle à Na/K.

Régulation de la production

La régulation de la sécrétion du LCR est encore mal comprise, mais on sait maintenant que les plexus choroïdes sont innervés par des fibres cholinergiques et adrénergiques et que la stimulation des fibres β-adrénergiques élève le taux de 3′-5′ AMPc dans les plexus choroïdes, ce qui active la pompe à Na^+ et donc augmente la sécrétion de LCR (voir figure 5.5). On notera que ni l'aldostérone ni l'ADH n'ont de rôle dans la régulation du LCR.

Régulation de la composition

Les plexus choroïdes sont aussi impliqués dans la régulation de la composition du LCR, puisqu'ils forment une barrière efficace contre le passage passif des anions dans les deux sens grâce à l'existence d'une pompe à anions apicale dont le fonctionnement est couplé à celui de la pompe à Na/K. Cette faible perméabilité aux anions est capitale pour la régulation du pH du LCR. En effet, les variations des taux de bicarbonates (H_2CO_3) dans le sang ne sont pas suivies immédiatement de variations dans le LCR, et protègent donc son pH au cours des acidoses et alcaloses métaboliques aiguës. Au contraire, le CO_2 passant très facilement la barrière, les acidoses et alcaloses respiratoires retentissent rapidement sur le pH du LCR, ce qui, à l'état normal, contribue à stimuler les centres respiratoires dans le sens d'une compensation.

Circulation du liquide céphalorachidien

Le LCR, sécrété et régulé sur le plan métabolique par les plexus choroïdes, subit une circulation passive du lieu de production à son lieu d'élimination (figure 5.6) avec un débit de 20 cm^3/h. Il est donc renouvelé trois fois par jour.

Il est drainé par les villosités arachnoïdiennes (ou granulations de Pacchioni). Ce sont des hernies de l'arachnoïde dans les sinus veineux qui agissent comme des soupapes mues passivement par la différence de pression hydrostatique (0,5 à 5 cm H_2O) ou osmotique (figure 5.7). Donc, le LCR passe dans les sinus duraux et dans les veines spinales et à un moindre degré dans la lymphe, le long des nerfs. Les quatre cinquièmes du LCR sont éliminés au niveau céphalique et un cinquième au niveau médullaire.

De même que les plexus choroïdes (l'appareil de production) sont surtout impliqués dans la régulation de la composition du LCR, les villosités arachnoïdiennes (l'appareil de drainage) régulent son volume et par là même sa pression (PLCR), qui dépend du rapport de la vitesse de sécrétion sur la vitesse de drainage.

Si, par une raison quelconque, la P_{LCR} augmente, les villosités s'ouvrent afin de laisser échapper le LCR, ce qui ramène la P_{LCR} à la normale. Cela évite que le tissu cérébral ne soit soumis à des pressions mécaniques, puisque le LCR a aussi un rôle mécanique : le cerveau pèse 1 500 g sur la table mais seulement 50 g dans le LCR. Celui-ci a un effet d'amortisseur liquide et de protection dans certaines positions (avec la tête en bas, le cerveau ne tire sur les vaisseaux et les nerfs qu'avec 50 g).

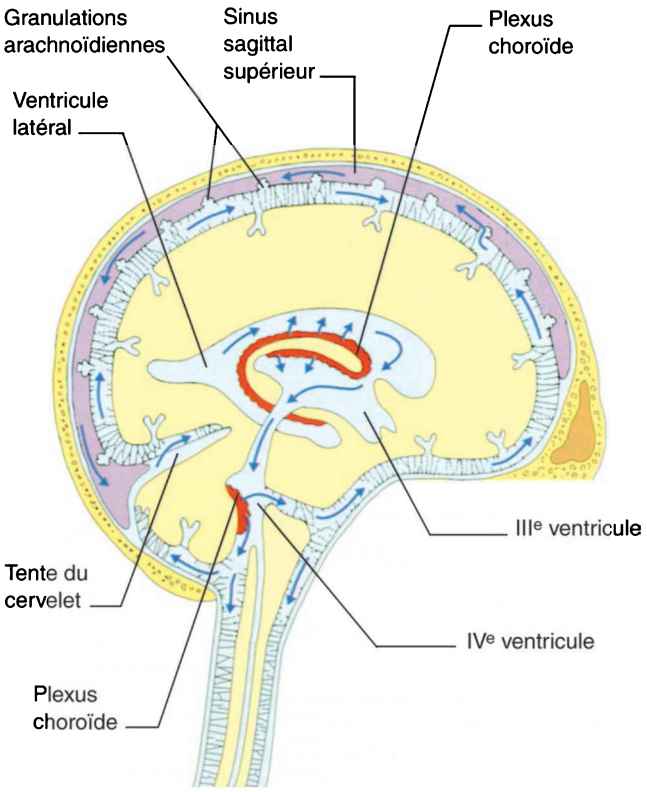


Figure 5.6 Le système ventriculaire cérébral et ses relations avec l'espace sous-arachnoïdien. La circulation du LCR est indiquée par des flèches. *Source : Neurology : Elsevier SAS (coll. Illustrated Color Textbook); 2000. Figure 1.*

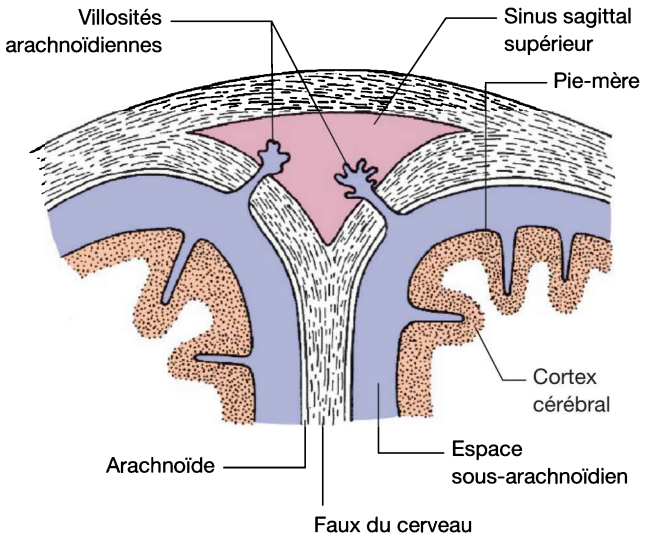


Figure 5.7 Coupe transversale du sinus sagittal supérieur montrant les villosités arachnoïdiennes. *Source : Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neavy, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 6.6.*

Pression du liquide céphalorachidien

La pression normale dépend de la vitesse de sécrétion et de la vitesse d'absorption. Chez l'homme couché en position latérale, elle varie entre 100 et 200 mmH_2O. En position assise, la pression est de 200 mmH_2O ; elle est toujours plus haute qu'en décubitus. L'augmentation de la pression veineuse qui découle d'actes tels que la toux, le cri ou les efforts de défécation fait augmenter la pression du LCR. La compression de la jugulaire a le même effet (signe de Queckenstedt-Stookey).

Rôle du liquide céphalorachidien

Le LCR sert de tampon et agit comme un réservoir régulateur du volume encéphalique : si le volume du parenchyme cérébral ou celui du sang intracérébral augmentent, le LCR est drainé ; au contraire, si le volume cérébral ou le volume sanguin cérébral diminuent, le LCR augmente. Enfin, le LCR sert dans une certaine mesure aux échanges nutritifs avec le tissu nerveux ; le cerveau réalise cependant ses échanges métaboliques, principalement avec le sang, via la barrière hématoencéphalique.

Barrières méningées

Il n'y a pas de substance contenue dans le LCR qui ne soit pas contenue dans le sang. Mais les échanges entre ces deux milieux sont régis par un système sélecteur appelé barrière hématoméningée.

Il existe trois barrières (figure 5.8) :

- hématoméningée ;
- hémato-encéphalique ;
- méningo-encéphalique.

Barrière hématoméningée

C'est la mieux connue. Sa perméabilité est faible dans le sens sang → LCR. Elle ne laisse passer que les petits ions. Les antibiotiques ne la franchissent pas, sauf les sulfamides (ce qui est important pour les méningites).

Sa perméabilité est grande dans le sens LCR → sang. Cela explique que les anesthésiques injectés en intrathécal soient rapidement éliminés.

Barrière hémato-encéphalique

Le concept de barrière hémato-encéphalique date de la fin du XIXe siècle. Un colorant injecté en intraveineux colorait

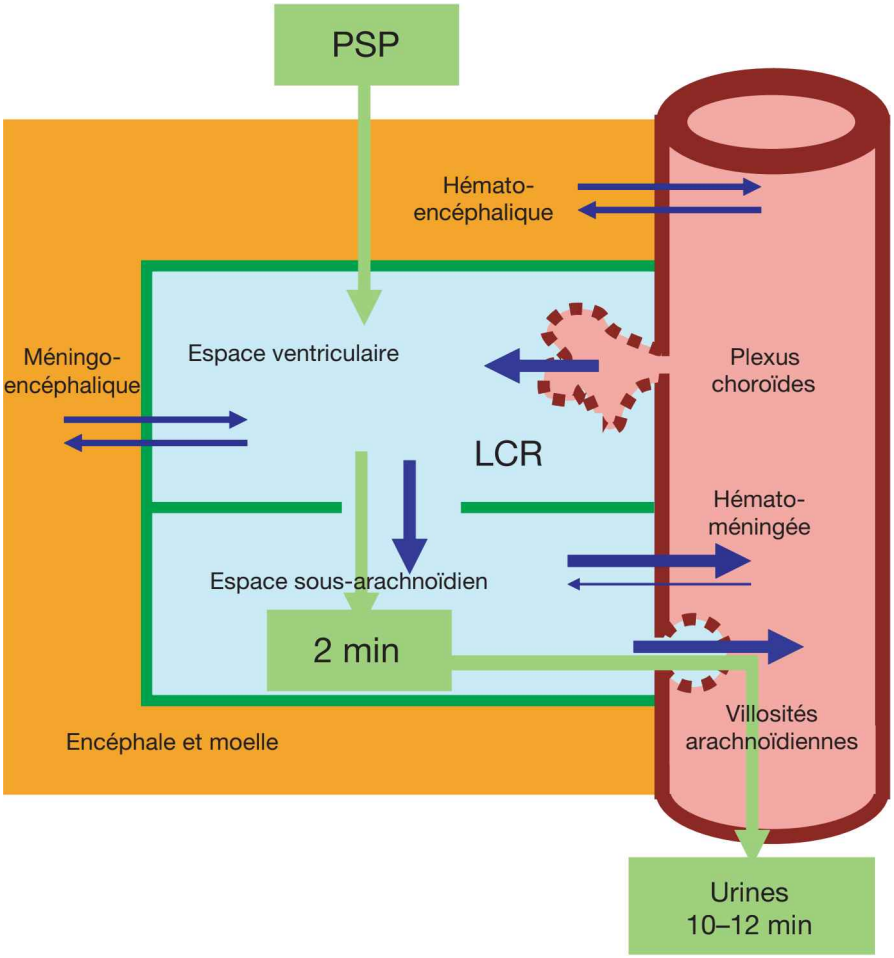


Figure 5.8 **Les barrières méningées.**

tous les tissus, sauf le cerveau. Inversement, on constate en 1913 que le bleu Trypan injecté en intra-LCR colore le cerveau mais pas le reste. Avec l'apparition du microscope électronique, on constate vers 1950 que les cellules épithéliales des capillaires cérébraux sont réunies par des jonctions serrées et qu'ils sont entourés par des prolongements des astrocytes. Dans l'hypophyse, la glande pinéale et dans certaines régions de l'hypothalamus, il n'y a pas de barrière hémato-encéphalique ; cela permettrait à des hormones d'atteindre les neurones sécrétoires et de refermer les boucles de feedback neuroendocriniens.

Quel est le substrat anatomique de cette barrière ? La peroxydase du raifort en intraveineux ne passe pas dans le tissu cérébral, alors qu'elle diffuse très facilement dedans lorsqu'elle est injectée dans le LCR et pompée par les astrocytes. C'est donc bien la cellule endothéliale qui constitue l'élément anatomique de la barrière en passant par l'intermédiaire des cellules gliales astrocytaires (figure 5.9).

Les seules substances qui passent facilement la barrière sont les substances liposolubles (nicotine, éthanol et héroïne sont très liposolubles !). Certaines substances indispensables comme le glucose, non liposoluble, passent aussi. Elles sont soumises à un transport actif grâce à des transporteurs très spécifiques. Il existe des transports asymétriques : certains petits acides aminés peuvent passer la barrière endothéliale puis, une fois dans la cellule, ils sont transformés en composés incapables de ressortir de la cellule de l'autre côté : on parle de « barrière métabolique ». C'est le cas de la L-DOPA, précurseur de la dopamine, qui pénètre rapidement dans l'endothélium mais est transformée par des enzymes en une forme qui ne peut pas atteindre le cerveau.

On s'est interrogé sur la nature des capillaires impliqués dans la barrière hémato-encéphalique. Lorsque l'on greffe du tissu cérébral dans l'intestin, on constate que les capillaires intestinaux acquièrent les propriétés des capillaires cérébraux. À l'inverse, des capillaires cérébraux transplantés dans du muscle perdent leurs propriétés ; on a pu montrer par des greffes successives que ce sont des substances produites par les astrocytes qui sont responsables de ces propriétés.

L'injection de solution hyperosmotique de glucose dans la carotide augmente de façon rapide et importante la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, en affaiblissant les jonctions serrées de façon transitoire.

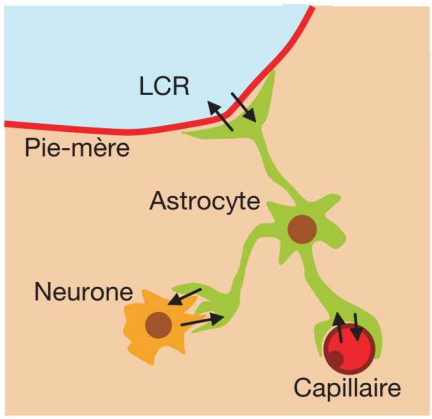


Figure 5.9 Composants de la barrière hémato-encéphalique.

Cela est très important du point de vue pratique, car cela permet de faire pénétrer dans le tissu cérébral des substances non liposolubles en solution dans un solvant hypersucré injecté en intraveineux, et permet d'éviter des PL répétées.

Il est aussi possible d'utiliser la perméabilité sélective avec des substances qui peuvent traverser la barrière puis être métabolisées en une substance active incapable de retraverser et donc piégée au niveau des lésions à traiter.

Néanmoins, cette barrière hémato-encéphalique reste mal connue.

Barrière méningo-encéphalique

Cette barrière est encore plus mal connue. Elle est dans la paroi des ventricules de l'épendyme, du canal de l'épendyme et est constituée par la pie-mère. Elle est très perméable. Les astrocytes facilitent les échanges entre le LCR et le tissu nerveux. Cette barrière n'est pas traversée par les neurotransmetteurs. Elle assurerait une fonction d'épuration comme le fait la circulation lymphatique dans le reste de l'organisme. Elle expliquerait les accidents graves observés au décours d'injections intrathécales de pénicilline ou de lipiodol.

Exploration du liquide céphalorachidien

Le LCR s'explore en clinique par :
- ventriculographie gazeuse ;
- myélographie ;
- les techniques d'imagerie informatisée (scanner, résonance magnétique nucléaire [RMN]) ;
- et surtout par la PL.

Ponction lombaire

La PL permet de prélever du LCR en vue d'analyse, et de mesurer sa pression (normalement de 100–200 mmH_2O en position couchée et de 300–400 mmH_2O en position assise). Toux et cris augmentent la pression du LCR. La manœuvre de Queckenstedt-Stookey, qui consiste à comprimer les jugulaires internes, entraîne normalement une augmentation de la P_{LCR}. Dans le cas contraire, cela signe la présence d'un obstacle.

Tumeurs cérébrales et LCR

Lors d'une augmentation du volume provoquée par une tumeur cérébrale, le LCR diminue. Ensuite, on assiste à une compression des vaisseaux, à une compression des circonvolutions puis, progressivement, la pression augmente dans l'ensemble de la fosse antérieure (au-dessus de la tente du cervelet). L'augmentation de pression est évidemment transmise aux prolongations de l'espace sous-arachnoïdien qui entourent les nerfs optiques. Au niveau du nerf optique, la première perturbation fonctionnelle porte sur la circulation veineuse : le sang parvient par les artères à la papille, mais le retour veineux est gêné. Par voie de conséquence, les vaisseaux rétiniens sont engorgés et gonflés, et du

liquide exsude au niveau des points de moindre résistance de la paroi vasculaire. Il en résulte l'aspect œdémateux de la papille à l'examen ophtalmoscopique.
Lorsque l'augmentation de pression est communiquée à la fosse postérieure, le cervelet vient obturer comme un bouchon le foramen magnum (ou trou occipital) et empêche le passage du LCR dans le canal médullaire où environ un cinquième du LCR est normalement réabsorbé. De plus, les foramens du quatrième ventricule sont déformés et partiellement bouchés. Un cercle vicieux est ainsi établi : comme le LCR ne peut pas s'échapper des ventricules où il est principalement produit et ne peut donc être réabsorbé, une hydrocéphalie apparaît. Cette dernière augmente encore la pression intracrânienne et enfonce en coin le cervelet dans le foramen magnum. On parle d'engagement bulbaire, et la mort résulte de l'ischémie bulbaire.
L'injection intraveineuse de 50 ml de solution de NaCl à 10 % permet de diminuer la P_{LCR} pendant 2 heures environ car le LCR est alors réabsorbé vers le plasma. Cela peut suffire à faciliter une intervention chirurgicale, rendre la conscience, diminuer l'œdème papillaire. L'effet est transitoire car le Na et le Cl passent dans le LCR et rétablissent l'équilibre. Pour avoir un effet prolongé, il faut utiliser des substances qui passent mal dans le LCR, telle l'urée.

Hydrocéphalies

On entend par ce terme une accumulation pathologique de LCR, interne ou externe, suivant qu'elle intéresse le système ventriculaire ou l'espace sous-arachnoïdien. Théoriquement, l'hydrocéphalie peut être imputée à :

- une hypersécrétion de LCR ; cette éventualité ne survient probablement jamais ;
- une obstruction des voies d'écoulement du LCR ; celle-ci peut être : intraventriculaire, par blocage du trou de Monro, de l'aqueduc de Sylvius ou des foramens du quatrième ventricule. Le liquide contenu dans le ou les ventricules bloqués ne peut pas s'échapper et ne peut pas être absorbé localement. Son volume augmente progressivement en raison de la formation continue de liquide par les plexus choroïdes ; extraventriculaire :
  - par empêchement de la libre circulation de LCR dans l'espace sous-arachnoïdien, réduisant ainsi le nombre des villosités susceptibles d'absorber le LCR. Ainsi, un blocage du foramen magnum empêche le LCR de pénétrer dans l'espace sous-arachnoïdien et supprime de la sorte le cinquième de la surface de réabsorption ; de même, un blocage de l'orifice de la tente du cervelet empêche le LCR de la fosse postérieure dans l'espace sous-arachnoïdien supratensoriel où se produit la plus grande partie de la réabsorption ;
  - une inflammation des méninges peut bloquer la réabsorption au niveau des villosités ;
  - une thrombose des sinus veineux de la dure-mère empêche le drainage de l'espace sous-arachnoïdien vers le système veineux.

On parle d'hydrocéphalie communicante si de la phénolsulfophtaléine (PSP) injectée dans le ventricule latéral apparaît à la PL, 2 à 3 mm après, et de non-communication dans le cas contraire (voir figure 5.7).

Syndrome de Froin

Au cours d'une compression médullaire, la compression des veines spinales libère des globules et du plasma riche en protéines. L'hémoglobine donne une couleur jaune au LCR en se dégradant. On dit que le LCR est xantochromique.
Cliniquement, les méningites chroniques, les tumeurs médullaires et les tumeurs méningées produisent un syndrome de Froin :

- les protéines atteignent 0,5 à 4 g/100 ml, albumines et globulines étant présentes en proportions identiques ;
- le LCR coagule spontanément du fait de la présence de fibrinogène ;
- la xantochromie est de règle.

Par ailleurs, le nombre de cellules est normal (sauf en cas de lésion syphilitique). Lorsque l'espace sous-arachnoïdien médullaire est bloqué, la compression de la jugulaire au cou augmente la pression du LCR au-dessus du blocage alors qu'elle n'est pas modifiée au-dessous.

Biomarqueurs et maladie d'Alzheimer

Il existe trois biomarqueurs dans le LCR qui ont une sensibilité et une spécificité de plus de 80 % pour détecter la maladie d'Alzheimer :

- la protéine Tau totale, reflet de la lyse neuronale, s'élève ;
- la protéine Tau hyperphosphorylée (p-Tau), s'élève ;
- le peptide β amyloïde (aβ1-42), s'abaisse.

Les sensibilités et les spécificités de ces trois marqueurs, et surtout du ratio p-Tau/aβ1-42, sont supérieures à 85 % pour discriminer la maladie d'Alzheimer du sujet normal, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs reliés à l'alcool et du déclin cognitif des malades psychiatriques.

This page intentionally left blank

Le débit sanguin cérébral

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Rappel anatomique 59
Débit sanguin cérébral 59
Déterminants du débit sanguin cérébral 61
Régulation du débit sanguin cérébral 62
Méthodes de mesure et exploration du débit sanguin cérébral 63
Variations physiologiques 64

Le cerveau est l'une des parties du corps dont l'activité métabolique est la plus intense. Le métabolisme dépend essentiellement de la fourniture d'énergie par la combustion aérobie du glucose. Étant donné que le stockage du glucose et de l'oxygène est pratiquement inexistant au niveau cérébral, même de très courtes interruptions de la circulation cérébrale apportent de profondes perturbations des fonctions neurologiques et mentales. Par exemple, la persistance de la conscience ne dépasse pas 10 secondes après l'interruption complète de la circulation cérébrale. Cela explique que le débit sanguin cérébral soit important et parfaitement régulé.

Rappel anatomique

Le cerveau est vascularisé par quatre voies artérielles principales : les deux carotides internes et les deux artères vertébrales qui se rejoignent pour former le tronc basilaire (figure 6.1). Il existe de nombreuses anastomoses entre ces différentes voies afin de pallier une insuffisance d'apport par une ou plusieurs de ces voies principales d'apport. On distingue quatre niveaux d'anastomose (figure 6.2) :

- en suppléance d'apport (1) :
  - entre les carotides externes ;
  - entre les carotides externes et internes ;
  - entre les carotides externes et les vertébrales.
- entre les voies d'apport (2) :
  - le polygone ou cercle de Willis.
- périaxial (3) :
  - entre les cérébrales moyennes antérieures et postérieures.
- et enfin entre l'intérieur et l'extérieur du cerveau (4).

La figure 6.3 montre les zones irriguées par les différentes voies d'apport artériel.

Débit sanguin cérébral

Le grand principe du réglage de la circulation locale est qu'il est adapté aux besoins métaboliques du tissu. Ce principe est vrai pour le cerveau. Cependant, bien que la consommation d'oxygène varie avec la région du cerveau, contrairement à ce que l'on aurait pu penser, la consommation totale d'oxygène par le cerveau reste remarquablement constante. C'est ainsi qu'il n'existe aucune variation significative de la consommation d'oxygène cérébral dans le cas d'un sujet éveillé effectuant un travail intellectuel intense et dans celui du même sujet endormi. Cette situation nécessite donc seulement un système de régulation qui assure un débit cérébral constant et non pas un système adaptant la circulation à des besoins métaboliques variant dans de larges proportions. Chez l'homme, des symptômes sérieux d'ischémie cérébrale apparaissent chez le sujet allongé lorsque le débit sanguin cérébral est abaissé à 60 % de sa valeur normale.

Chez le sujet adulte éveillé en décubitus, le débit sanguin cérébral (DSC ou CBF, pour *cerebral blood flow*) est de 50 à 55 ml par minute pour 100 g de substance cérébrale, soit 700 à 750 ml par minute pour l'ensemble du cerveau. La quantité d'oxygène consommée est dans les mêmes conditions de 3 à 3,5 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$ de cerveau, soit 45 ml/min pour l'ensemble de l'encéphale. Ces mesures montrent que le cerveau, qui représente en poids 2 % de la totalité du corps, reçoit 16 % du sang éjecté par le ventricule gauche et utilise au repos 20 % de l'oxygène consommé par l'organisme entier.

Les besoins en oxygène et en glucose varient avec les régions de l'encéphale : au niveau d'une région déterminée, ils varient avec l'état d'activité nerveuse. Par exemple, la stimulation de la rétine par une série de flashs de lumière augmente le débit sanguin régional dans les aires visuelles du cortex occipital. La consommation d'oxygène par la substance grise (80 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$) est supérieure à celle de la substance blanche (20 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$).

Le DSC dépend de la consommation d'oxygène du tissu cérébral :

$$DSC = VO_2/(CaO_2 - CvO_2)$$

Où VO_2 est la consommation d'oxygène du tissu cérébral, CaO_2, le contenu en oxygène du sang artériel afférent

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

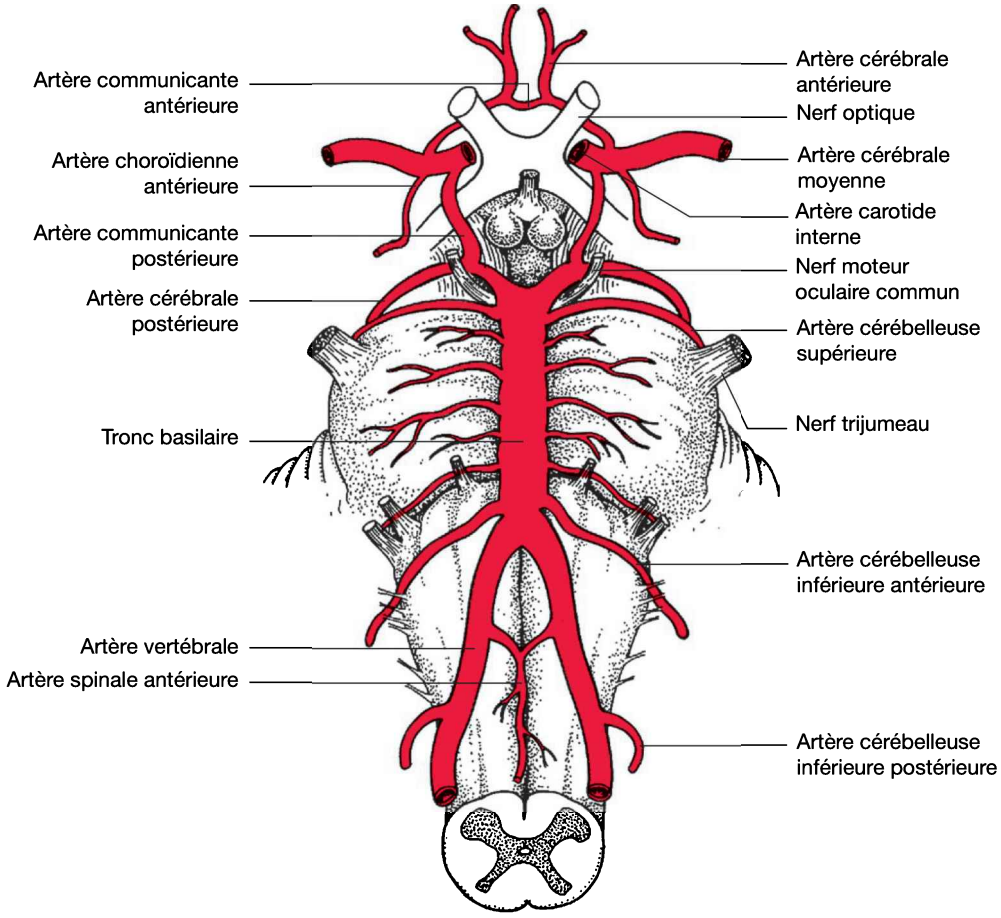


Figure 6.1 Représentation schématique de la disposition des vaisseaux artériels à la base du cerveau. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 7.2.*

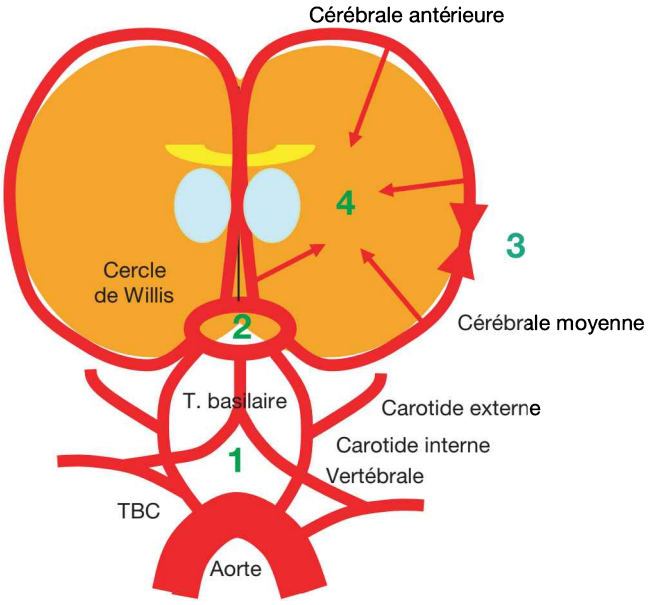


Figure 6.2 Les quatre niveaux d'anastomose des vaisseaux cérébraux.

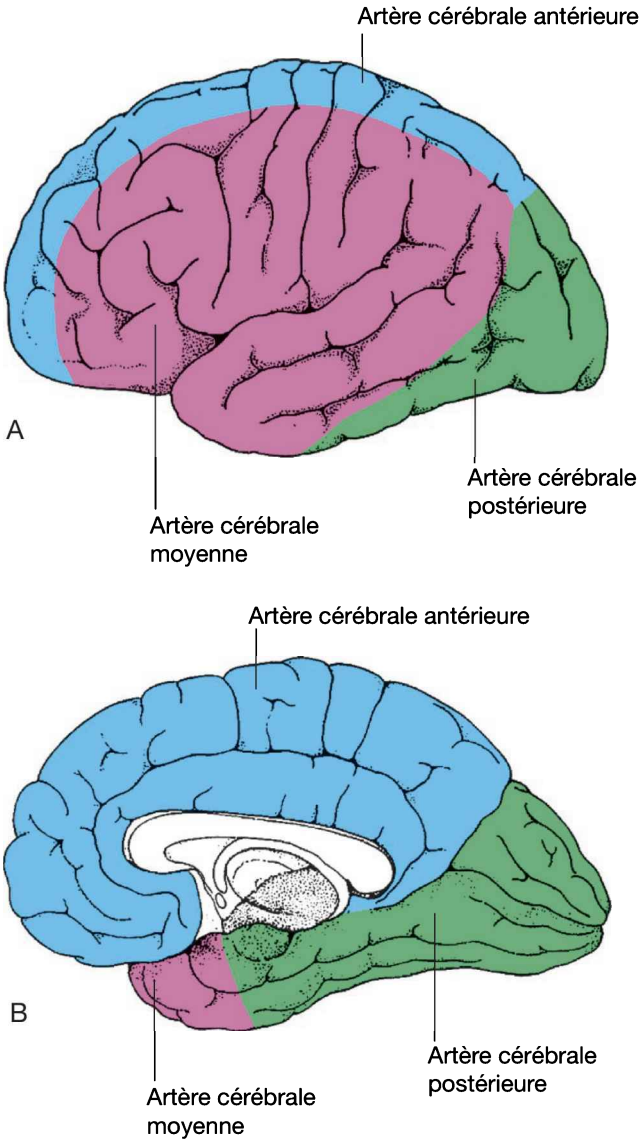


Figure 6.3 Représentation schématique de l'hémisphère cérébral. Le schéma montre la distribution corticale des trois artères cérébrales et les zones qu'elles irriguent. **A.** Aspect externe. **B.** Aspect interne. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 7.4.*

et CvO_2 le contenu en oxygène du sang veineux efférent. Le DSC doit apporter suffisamment d'oxygène pour satisfaire VO_2. Normalement, la VO_2 est de 3,5 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$ et la différence artérioveineuse est de 6,3 vol/100.

Déterminants du débit sanguin cérébral

La grandeur du DSC est déterminée par :

- la pression de perfusion efficace (ΔP) qui est donnée par la différence entre la pression artérielle (PA) et la pression veineuse (PV) ;
- la résistance vasculaire cérébrale qui représente la force opposée à l'écoulement de sang à travers les vaisseaux cérébraux.

$$DSC = \Delta P/R = (PA - PV)/R$$

En fait, il s'agit de garder un DSC constant de façon globale, et de redistribuer selon les besoins locaux le DSC.

La pression de perfusion ΔP est essentiellement fonction de la pression artérielle moyenne. Les sinus carotidiens placés à l'origine de la carotide interne assurent la constance de la pression systémique. Leur situation stratégique est essentiellement destinée à assurer la constance de la pression de perfusion cérébrale.

La composante principale est certes représentée par la pression artérielle, la pression veineuse étant négligeable chez le sujet couché. Lorsqu'il adopte la position debout, le DSC chute de 20 %, bien que la consommation de CO_2 ne varie pas. La chute de la PA au niveau cérébral est de 20 à 30 mmHg.

Le DSC ne suit cependant pas passivement les changements de la pression de perfusion. Lorsque les nombreux mécanismes qui contrôlent le tonus vasculaire périphérique ainsi que le rythme et la force des contractions cardiaques sont insuffisants pour maintenir à un niveau normal la PA, des mécanismes intrinsèques cérébraux sont mis en jeu pour modifier la résistance vasculaire cérébrale (R). Celle-ci est la résultante des facteurs qui s'opposent à l'écoulement du sang à travers les vaisseaux cérébraux. Ils comprennent :

- la viscosité du sang (R est proportionnelle à la viscosité) ; toute baisse de l'hématocrite augmente le DSC car il baisse la viscosité sanguine et la CaO_2 ;
- l'état anatomique du lit vasculaire (R est proportionnelle à la longueur des vaisseaux) ;
- le tonus vasculaire (R est inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon des vaisseaux) ;
- et la pression du liquide céphalorachidien (P_{LCR}) car elle agit sur le rayon des vaisseaux. En effet, si P_{LCR} augmente, la pression transmurale ($PA-P_{LCR}$) diminue, ce qui entraîne un écrasement des vaisseaux et une augmentation de R, et donc une diminution du DSC.

Les modifications actives du calibre des vaisseaux réduisent les fluctuations du DSC consécutives aux modifications de la PA. Les effets de pression partielle anormale en oxygène et en CO_2 du sang artériel sont également compensés dans une certaine mesure par des ajustements actifs du calibre des vaisseaux.

La pression intracrânienne constitue l'un des facteurs de régulation de la circulation cérébrale. On entend par pression intracrânienne la pression existant entre le crâne et le cerveau et, par voie de conséquence, la pression régnant dans l'espace sous-arachnoïdien et dans les cavités ventriculaires, puisque les deux espaces sont en communication. La pression intracrânienne est modifiée à la fois par la pression artérielle et la pression veineuse et, tout particulièrement, par cette dernière. Les changements de position entraînent des modifications de la pression intracrânienne qui compensent les variations de la pression veineuse entraînées par la même cause. Le résultat net de l'opération correspond à une variation minime du lit vasculaire cérébral. Aussi longtemps que la pression intracrânienne demeure au-dessous de la PA cérébrale, la circulation cérébrale n'est pas affectée. Au cours des hypertensions intracrâniennes (HIC) chez l'homme, il faut atteindre des pressions intracrâniennes

exceptionnelles de 450 mmH_2O (33 mmHg) pour que le DSC soit significativement réduit. Par ailleurs, des travaux de pathologie expérimentale ont montré que l'HIC réduit la fréquence cardiaque mais augmente la PA moyenne par vasoconstriction périphérique, ce qui a pour effet d'augmenter la pression de perfusion.

Régulation du débit sanguin cérébral

Il existe trois types de régulation du DSC, humorale ou chimique (dite aussi métabolique), automatique ou autorégulation et nerveuse.

Régulation humorale ou chimique

L'ajustement du DSC à la demande métabolique du tissu cérébral est principalement dû à des facteurs chimiques locaux. Les ions H^+, K^+, Ca^{++}, l'adénosine et l'osmolarité sont vasoactifs. C'est le changement de leur concentration dans l'espace interstitiel qui agit. Le principal facteur du contrôle intrinsèque de la circulation cérébrale est constitué par la réponse des capillaires aux modifications des gaz du sang. Dans des conditions stables de consommation d'O_2 et de production de CO_2, toute modification du débit sanguin provoque des modifications de pressions partielles en O_2 et en CO_2 du sang des capillaires, veinules et veines. La réponse la plus importante réside dans une vasodilatation abaissant la résistance vasculaire cérébrale en réponse à une baisse de la pression de perfusion. La réduction initiale du débit cérébral entraîne, à activité métabolique constante, une augmentation de PCO_2 et une baisse de PO_2. On sait que chacune de ces modifications entraîne une vasodilatation cérébrale. Le rôle des modifications locales de PCO_2 est dû à la baisse du pH périvasculaire. Le facteur hypoxique est quantitativement négligeable, la plus grande part des effets étant due à l'augmentation de PCO_2. Le seuil des réponses est obtenu pour des variations de PCO_2 de l'ordre de 4 mmHg et pour une augmentation de 16 mmHg, le DSC est doublé. Une hypocapnie donne une vasoconstriction cérébrale qui élargit le plateau d'autorégulation (voir plus loin).

On notera que l'augmentation de la PCO_2 locale donne une vasodilatation au niveau cérébral alors qu'elle donne une vasoconstriction au niveau général (figure 6.4).

Des variations inverses sont obtenues en hypocapnie lorsque celle-ci est provoquée par une hyperventilation. Cependant, les réponses à l'hypercapnie et à l'hypocapnie ne sont pas symétriques. Le seuil de la réponse est obtenu pour une baisse de 2 mmHg. Une réduction de 25 mmHg entraîne une réduction du DSC de 35 %.

Au cours des hypoxies sévères, le DSC augmente par augmentation locale de l'adénosine et du K^+. L'hypoxie entraîne ainsi une vasodilatation. L'inhalation d'un mélange gazeux contenant 10 % d'O_2 (contre 21 % dans l'air) augmente le débit sanguin cérébral de 35 %.

Enfin, lors d'activités cérébrales paroxystiques (crises d'épilepsie), le DSC augmente à cause de l'augmentation locale du K^+ et de la diminution locale du Ca^+.

Les variations de PCO_2 et de PO_2 agissent en modifiant l'excitabilité des muscles lisses des artérioles.

Les variations de température jouent en agissant sur le métabolisme cellulaire ; l'hypothermie le diminue, ce qui baisse la production de CO_2 et donc le DSC.

Régulation automatique ou autorégulation

On appelle autorégulation du DSC le fait qu'une augmentation de PA (qui augmente le DSC) entraîne une vasoconstriction (qui diminue le DSC), ce qui compense l'effet de cette augmentation de PA.

L'autorégulation joue entre 70 et 150 mmHg et est donc capable d'absorber de grandes variations de PA (figure 6.5). On n'en connaît pas le mécanisme. Peut-être l'adénosine, qui

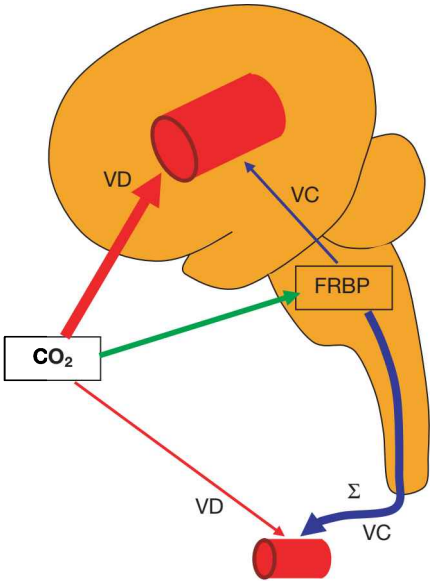


Figure 6.4 Effets comparés du CO_2 sur les vaisseaux cérébraux et périphériques. Σ : sympathique ; FRBP : formation réticulée bulbopontine ; VC : vasoconstriction ; VD : vasodilatation. Vert : action directe sur la FRBP ; rouge : action directe sur les vaisseaux ; bleu : action indirecte sur les vaisseaux. L'épaisseur des flèches indique la puissance de l'action.

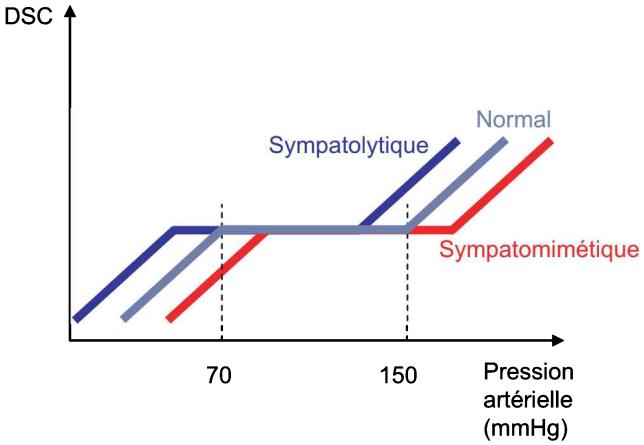


Figure 6.5 Autorégulation normale du DSC (gris) et effets du système végétatif sympathique sur le DSC (en rouge, activation ; en bleu, inhibition) lors de la variation de la pression artérielle.

augmente en cas d'hypotension, en est-elle le médiateur ? À moins que ce ne soit un phénomène réflexe au niveau des muscles lisses des parois des vaisseaux.

Régulation nerveuse

On connaît depuis longtemps l'existence d'une innervation adrénergique et cholinergique des vaisseaux cérébraux. On a aussi mis en évidence une innervation noradrénergique. On sait que les récepteurs adrénergiques sont vasoconstricteurs et que les cholinergiques sont vasodilatateurs. Mais la stimulation des nerfs correspondants ne modifie pas le DSC. Cela tient au fait que les vaisseaux cérébraux sont soumis à la pression intracrânienne qui elle-même dépend de la PA. En fait, le contrôle neurogénique des vaisseaux cérébraux influence leur relation pression-débit et donc l'autorégulation. La sympathectomie abaisse la limite inférieure de l'autorégulation alors que la stimulation du sympathique augmente sa limite supérieure.

Ainsi, le DSC se régule automatiquement dans des limites modifiables, ce qui lui permet de s'adapter à des circonstances variées.

Méthodes de mesure et exploration du débit sanguin cérébral

L'utilisation des techniques de mesure du DSC local a montré l'existence de relations fonctionnelles entre l'activité du SNC et sa circulation.

Il existe plusieurs techniques permettant de mesurer le DSC :

- une méthode globale qui permet de mesurer le DSC global. C'est la méthode de Kety-Schmidt (1945–1948) ;
- des méthodes plus récentes permettant la mesure du débit sanguin régional et local ;
- plusieurs méthodes fondées sur les techniques d'imagerie moderne (tomographie par émission de positons [TEP], imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf]).

Méthode de Kety-Schmidt

Cette méthode est fondée sur l'étude de la clairance d'un gaz inerte et utilise le principe de Fick. Le cerveau est saturé d'un gaz inhalé, on trace la courbe des concentrations artérielle et veineuse, en faisant des prélèvements réguliers. Initialement, c'est le N_2O à 15 % (protoxyde d'azote) qui était utilisé. Actuellement, on utilise le krypton 85. Le DSC global ne variant que très peu, il n'est guère utilisé en exploration clinique.

Mesure des débits locaux

Cette méthode est nettement plus intéressante. Elle utilise la technique de la détection externe par une matrice de compteurs Geiger, de traceurs radioactifs inertes et diffusibles. Le traceur est le plus souvent le xénon 133 qui peut être administré soit par injection intracarotidienne, soit par inhalation.

La technique par injection intracarotidienne est la plus répandue. Elle est simple et permet d'obtenir des courbes non contaminées par la circulation extracérébrale. L'analyse mathématique des courbes montre qu'il y a deux composantes : une lente, une rapide. La lente correspond au DSC de la substance blanche (20 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$) et la rapide à celui de la substance grise (80 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$).

La technique par inhalation de xénon 133 est atraumatique, et peut donc être répétée chez un même sujet. Mais il existe une recirculation importante et une grosse contamination extracérébrale via la carotide externe. De ce fait, l'interprétation mathématique des courbes est complexe. Il y a trois compartiments correspondant à la substance grise, la substance blanche et les tissus extracérébraux.

IRM fonctionnelle

L'*imagerie par résonance magnétique fonctionnelle* (IRMf) est une imagerie indirecte évaluant l'activité cérébrale in vivo, fondée sur la détection des variations locales de flux et d'oxygénation du sang dues à l'activité neuronale (contraste BOLD, *blood oxygenation level dependent*). L'effet BOLD est fondé sur le fait que l'oxyhémoglobine est diamagnétique (non détectée en IRM), alors que la désoxyhémoglobine est paramagnétique (détectée en IRM). L'IRMf mesure la variation de l'amplitude du signal BOLD. Les cartes d'activation cérébrale sont établies à partir de l'analyse statistique des changements locaux de ce signal, voxel par voxel. L'IRMf permet l'étude non invasive de l'organisation fonctionnelle du cerveau, normal ou pathologique. Elle a une très bonne résolution spatiale (3 à 4 mm) et temporelle (environ 1 seconde). C'est devenu un outil essentiel dans le bilan de nombreux patients neurochirurgicaux, ainsi qu'une méthode unique pour étudier le fonctionnement cérébral normal chez l'adulte et l'enfant.

Tomographie par émission de positons

Cette technique utilise comme traceurs des radio-isotopes émetteurs de positrons β^+ (électrons positifs) produits par un cyclotron et injectés en intraveineux. On utilise essentiellement O*15, N*13, C*11 et F*18 et plus récemment le 99mTc-dl-hexaméthylpropylèneamine. Les positons β^+, bombardés par des électrons (β^-), émettent deux photons à haute énergie facilement décelables par un appareil qui reconstruit l'image à la manière d'un scanner. Les caméras à positons permettent d'obtenir des tomographies avec une résolution de quelques millimètres.

L'intérêt de cette méthode réside dans le fait qu'elle permet d'étudier non seulement l'hémodynamique locale, mais aussi et surtout les métabolismes locaux in vivo ; par exemple, en marquant des substances par le cyclotron, et en les injectant, on peut savoir si celles-ci atteignent la lésion visée, et à quelle concentration, car il s'agit d'une méthode quantitative.

Fond d'œil

Le fond d'œil permet de voir directement des vaisseaux cérébraux. On dit que l'œil est un « hublot sur la circulation cérébrale » (voir chapitre 13 et figure 13.4).

Autres méthodes

Il existe bien d'autres méthodes donnant une vision de l'état de la circulation cérébrale. On ne fera que citer :

- la clairance thermique ;
- l'angiographie de contraste ;
- l'angiographie isotopique ;
- la gammagraphie ;
- l'examen Doppler carotidien et transcrânien ;
- la thermographie (la peau frontale est irriguée par la carotide interne) ;
- la tomodensitométrie ou scanner.

Variations physiologiques

Les variations physiologiques sont liées à la position (le DSC augmente de 20 % lorsque l'on passe de couché à debout) et à l'état de veille (il augmente durant le sommeil et diminue au réveil).

Variations locales du débit sanguin cérébral

Chez le sujet normal au repos, la région la plus active est le lobe frontal dont le rôle est d'organiser les séquences motrices avant leur réalisation. Durant le mouvement, le débit local est plus important au niveau des zones qui contrôlent la réalisation du mouvement (la pariétale ascendante) qu'au niveau de celles qui le commandent (la frontale ascendante).

Orthostatisme

Lorsqu'un sujet se met debout, son DSC diminue de 20 %, mais sa consommation cérébrale d'oxygène n'est pas modifiée. La réduction du débit est la conséquence de la chute de la pression artérielle cérébrale, qui tombe de 19 à 29 mmHg en moyenne. Simultanément, on note une chute de la pression veineuse de 7 mmHg, qui compense d'un tiers la baisse de la pression artérielle (du point de vue de la pression de perfusion), tandis que la pression du LCR chute de la même valeur que la pression veineuse, provoquant ainsi un maintien du calibre normal des veines cérébrales et, par voie de conséquence, des capillaires. Les modifications de la PCO_2 au niveau des capillaires et des veinules élargissent le calibre des vaisseaux, ainsi qu'on l'a vu plus haut.

Sommeil

Le DSC augmente dans les aires visuelles durant le sommeil paradoxal (période des rêves) et diminue durant le sommeil à ondes lentes.

Rôle du vieillissement

Le DSC augmente avec l'âge et se stabilise à partir de 20 ans. Chez le sujet âgé, on n'observe une réduction modérée du DSC et de la consommation d'oxygène que si celui-ci porte des lésions athéromateuses, même si elles sont asymptomatiques. Il semble donc que le vieillissement *per se* n'est pas responsable d'une diminution du DSC. L'autorégulation n'est pas altérée par l'âge.

Débit sanguin cérébral et pathologies

La méthode des débits locaux permet la compréhension de certains syndromes. Par exemple, chez le schizophrène, le DSC global est normal, mais au repos, l'étude des débits locaux montre non pas une prédominance des zones frontales, mais au contraire une augmentation de débit dans les zones de traitement de l'information sensorielle, cutanée, auditive et visuelle. Cela correspond bien à la clinique, puisque l'on a une intelligence normale (le DSC est normal), une difficulté d'organiser un comportement vers un but (diminution du DSC et donc de l'activité des lobes frontaux) et enfin des perceptions aiguisées. L'étude des débits locaux a permis de montrer qu'il existe chez le schizophrène une altération de l'intrication normale des fonctions cérébrales. L'étude systématique d'un certain nombre de malades mentaux permet d'entrevoir la compréhension de ces maladies en termes de physiopathologie et donc d'envisager des traitements autres que seulement symptomatiques.
L'autorégulation est altérée dans le diabète, le syndrome d'apnées du sommeil, mais est conservée chez l'hypertendu (hypertension artérielle non maligne).

Chapitre 7

Le contrôle de l'homéostasie

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Rappel anatomique 65
Rôle de l'hypothalamus 65
Neurohormones hypothalamiques pour l'hypophyse antérieure 67
Autres neurohormones hypothalamiques 68
Contrôle du poids et de la faim 69
Contrôle de la soif 70
Contrôle de la température corporelle 71

Des facteurs tels que la pression artérielle, la température du corps, le poids corporel, l'équilibre des liquides et des électrolytes sont maintenus à une valeur précise pour certains, ou dans des limites contrôlées en se référant à ce qu'il est convenu d'appeler un point de consigne. Bien que ce point de consigne puisse varier un peu avec le temps, au quotidien il est généralement remarquablement fixe. Ce maintien du statu quo du corps s'appelle l'*homéostasie*, et c'est la fonction principale de l'hypothalamus que de la maintenir, soit directement par voie nerveuse, soit indirectement par l'intermédiaire de la sécrétion de *neurohormones*, qui elles-mêmes vont permettre la libération d'hormones.

L'hypothalamus sera évoqué dans plusieurs chapitres, en particulier pour son rôle dans l'olfaction (voir chapitre 15), la chronobiologie (voir chapitre 23), la mémoire (voir chapitre 26). On se reportera aux chapitres correspondants et ses rôles ne seront donc pas évoqués ici.

Rappel anatomique

L'hypothalamus, comme son nom l'indique, est placé au-dessous du thalamus de chaque côté du troisième ventricule (figure 7.1). L'hypothalamus est une petite structure en forme de cône, à pointe vers le bas, finissant au niveau de la naissance de la tige pituitaire. Elle se termine par l'hypophyse, ou glande pituitaire qui se compose de deux parties histologiquement et fonctionnellement différentes : l'hypophyse antérieure, de nature glandulaire, appelée également adénohypophyse, et l'hypophyse postérieure, de nature nerveuse, appelée également neurohypophyse, structure nerveuse accolée à la face postérieure de l'hypophyse antérieure. La tige pituitaire relie l'hypothalamus à la neurohypophyse. La cavité osseuse ronde contenant la glande pituitaire s'appelle la selle turcique. La partie postérieure de l'hypothalamus, appelée l'éminence médiane, contient beaucoup de cellules neurosécrétoires. Les structures adjacentes importantes incluent les corps mamillaires, le troisième ventricule et le chiasma optique. Ce voisinage spécifique est intéressant à connaître car la pression engendrée par les tumeurs ou les inflammations de l'hypothalamus ou de l'hypophyse peut avoir comme conséquence des troubles visuels graves pouvant aller jusqu'à la cécité totale en cas de tumeur de la selle turcique.

Rôle de l'hypothalamus

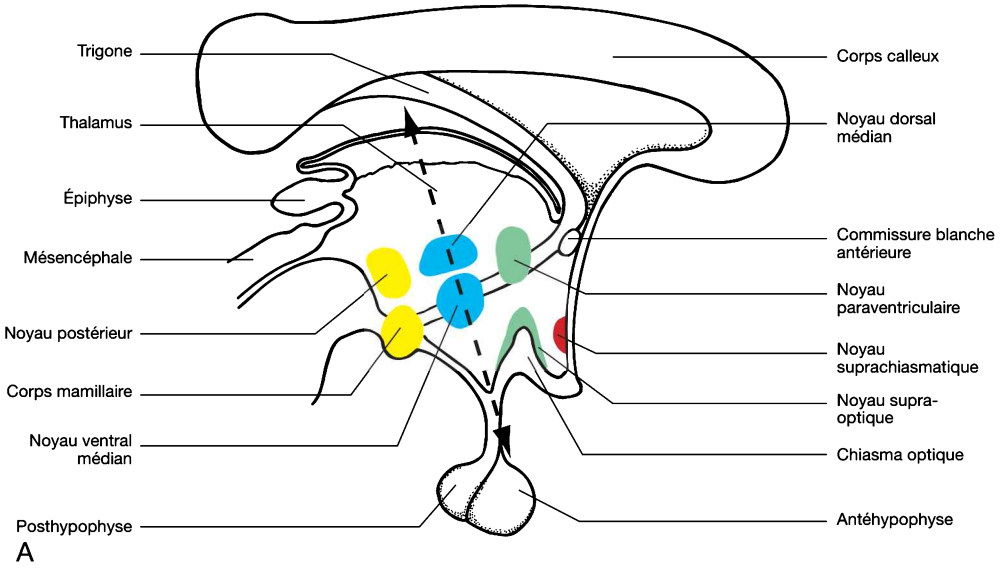
L'hypothalamus constitue la partie du cerveau qui orchestre le lien entre le système nerveux et le système hormonal. Pour réaliser cette tâche, l'hypothalamus doit recevoir des entrées l'informant de l'état du corps, et doit pouvoir lancer les changements compensatoires si quelque chose dérive hors des limites normales.

Informations arrivant sur l'hypothalamus

Les structures qui informent l'hypothalamus de l'état de l'organisme incluent :

- le *noyau du faisceau solitaire* : ce noyau rassemble toute information sensorielle viscérale du vague et la transmet par relais à l'hypothalamus et à d'autres cibles. L'information inclut la pression artérielle et la distension de l'intestin ;
- la *formation réticulaire* : cette formation du tronc cérébral reçoit une variété d'entrées venant de l'ensemble de l'organisme. Parmi elles, les informations sur la température de la peau, qui sont transmises après relais à l'hypothalamus ;
- la *rétine* : quelques fibres du nerf optique vont directement au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. Ce noyau règle les rythmes circadiens, et couple ces rythmes au cycle jour/nuit ;
- les *organes périventriculaires* : ces noyaux sont situés le long des ventricules, et sont uniques dans le cerveau du fait qu'ils ne possèdent pas de barrière hématoméningée. Cela

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés



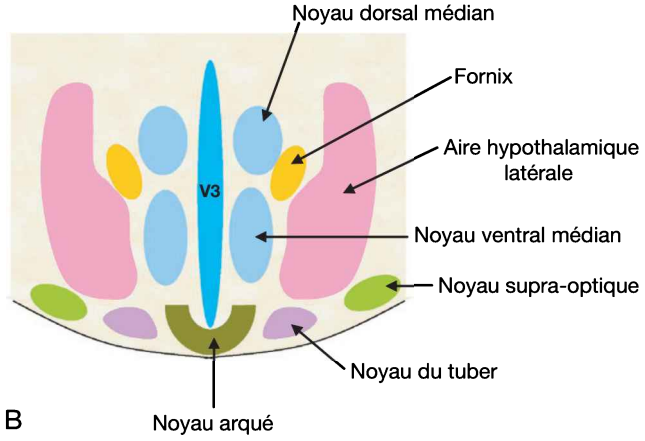


Figure 7.1 Les différents noyaux du thalamus. En haut (**A**), coupe sagittale ; en bas (**B**), coupe frontale passant par la double flèche tiretée sur la coupe sagittale.

leur permet de mesurer le taux de substances présentes dans le sang mais qui ne se trouveraient normalement pas dans le tissu nerveux. Les exemples sont l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT), qui est sensible aux changements de l'osmolarité, et l'area postrema, qui est sensible aux toxines sanguines et peut induire des vomissements. Toutes deux se projettent sur l'hypothalamus ;

- les *systèmes limbique et olfactif* : structures telles que l'amygdala, l'hippocampe et les projections olfactives du cortex à l'hypothalamus, qui sont probablement impliquées dans des comportements tels que la nourriture et la reproduction.

L'hypothalamus a également quelques récepteurs intrinsèques, comme des thermorécepteurs et des osmorécepteurs, pour surveiller la température et l'équilibre ionique, respectivement.

Informations sortant de l'hypothalamus

L'hypothalamus contrôle l'homéostasie essentiellement par deux voies de sortie principales :

- *signaux nerveux au système nerveux autonome* : l'hypothalamus (sa partie latérale) se projette sur la moelle (sa corne latérale), là où sont localisées les cellules qui conduisent aux systèmes nerveux autonomes. Ceux-ci incluent les noyaux vagaux parasympathiques et un groupe de cellules qui descendent vers le système sympathique dans la corne latérale du cordon médullaire. Avec l'accès à ces systèmes, l'hypothalamus peut commander la fréquence cardiaque, la vasoconstriction, la digestion, la transpiration, etc. ;
- *signaux endocrines via la tige pituitaire* : un signal endocrine est un signal chimique envoyé par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Les grandes cellules hypothalamiques situées autour du troisième ventricule envoient leurs axones directement dans l'hypophyse postérieure, où les extrémités axonales libèrent de l'ocytocine et de la vasopressine directement dans la circulation sanguine. De plus petites cellules dans le même secteur envoient leurs axones jusqu'à la base de la tige pituitaire seulement, où elles libèrent des facteurs de libération (appelés *releasing factors*) dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire de Popa et Fielding, qui ensuite les transportent jusque dans l'hypophyse antérieure (ou glande pituitaire). Ces facteurs de libération induisent la sécrétion des hormones correspondantes par l'hypophyse antérieure.

En plus des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs, l'hypothalamus synthétise et sécrète un certain nombre de neurohormones. Les neurones sécrétant des neurohormones sont de véritables cellules endocrines dans le sens classique puisque les granules sécréteurs contenant des neurohormones voyagent du corps des cellules vers l'extrémité

axonale via l'axone, où ils sont directement déversés dans un réseau capillaire, pour être transportés de là par la circulation porte hypophysaire vers l'hypophyse antérieure.

Enfin, la neurohypophyse, ou lobe postérieur de l'hypophyse, fournit l'exemple classique de l'activité neurohormonale. Les produits sécrétés, principalement vasopressine et ocytocine, sont expulsés dans un réseau capillaire, qui alimente directement la circulation générale.

Ainsi l'hypothalamus est-il capable de contrôler les glandes endocrines, de modifier la pression artérielle (par la vasopressine et la vasoconstriction), la température du corps, le métabolisme, etc.

Néanmoins, les informations émanant du cerveau (siège des fonctions supérieures), ainsi que celles des centres nerveux impliqués dans les émotions se projettent vers l'hypothalamus ; ce qui fait que des activités intellectuelles et physiques aussi bien que des influences externes, y compris des efforts, sont intégrées dans l'hypothalamus et de là au système endocrinien, qui peut ainsi agir sur l'ensemble de l'organisme.

Neurohormones hypothalamiques pour l'hypophyse antérieure

L'existence des hormones de l'hypothalamus a été envisagée bien avant qu'elles n'aient été détectées et chimiquement caractérisées. Deux groupes d'investigateurs américains, menés par Andrew Schally et Roger Guillemin, respectivement, ont partagé le prix Nobel de physiologie en 1977 pour leurs recherches sur les hormones pituitaires.

Ces neurohormones, au nombre de cinq, sont connues en tant qu'« hormones de libération » parce que leur fonction principale est généralement de stimuler la sécrétion des hormones provenant de la glande pituitaire antérieure. Elles se composent des peptides simples de seulement 3 acides aminés (hormone de libération de l'hormone thyroïdienne) à 44 acides aminés (hormone de libération de l'hormone de croissance). De manière générale, ces hormones peuvent être nommées de deux manières : soit sous le nom d'« hormones » soit sous le nom de « facteur de libération », d'où leurs abréviations anglaises, utilisées également en français, de RH (pour *releasing hormone*) ou RF (pour *releasing factor*).

Hormone de libération de l'hormone thyroïdienne

L'hormone de libération de l'hormone thyroïdienne (TRH ou TRF) est le plus simple des neuropeptides hypothalamiques. Elle consiste essentiellement en 3 acides aminés (proline, histidine, acide glutamique). La simplicité de cette structure est trompeuse. En effet, la TRH est impliquée dans un nombre très important de fonctions. Son rôle principal est de stimuler la sécrétion de la thyréostimuline ou TSH par l'hypophyse antérieure. Mais elle est également impliquée dans la sécrétion de la prolactine, une autre hormone pituitaire, et dans la commande de la température du corps. Elle favorise aussi d'autres activités du système nerveux central (SNC), car c'est un neurotransmetteur ou un neuromodulateur répandu dans le cerveau et la moelle. Ces effets multiples étonnent moins quand on considère que la TRH est apparue très tôt dans l'évolution des vertébrés et que la quantité totale de TRH dans le reste du cerveau dépasse de loin celle de l'hypothalamus, même si la concentration de TRH est la plus grande dans l'hypothalamus. Les cellules sécrétoires sont sujettes à des influences inhibitrices et excitatrices des centres supérieurs du cerveau. Elle est également inhibée par le taux circulant d'hormone thyroïdienne, base de son système de régulation par feedback. Les hyperthyroïdies, dont la forme la plus fréquente est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH, la maladie de Basedow, sont généralement dues à des dérèglements au niveau de la thyroïde ou de l'hypophyse, rarement au niveau hypothalamique.

Hormone de libération de l'hormone gonadotrope

L'hormone de libération de l'hormone gonadotrope (GnRH ou GnRF), également connue sous le nom d'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH), est une chaîne de peptide de 10 acides aminés. Elle stimule la synthèse et le dégagement des deux gonadotrophines pituitaires, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). On pense actuellement qu'il n'existe qu'un type de neuropeptide qui stimule la libération des deux gonadotrophines et que les variations des niveaux des deux gonadotrophines dans la circulation sont dues à d'autres facteurs de modulation. La caractéristique de toutes les hormones de libération, et l'exemple le plus saisissant est celui de la GnRH, est le phénomène de la sécrétion pulsatile. Chez les individus normaux, la GnRH est libérée dans les éjectats à des intervalles d'environ 80 minutes. L'administration pulsatile de GnRH à de fortes doses a comme conséquence une concentration toujours croissante des gonadotrophines dans le sang, alors que la perfusion à débit constant de GnRH supprime la sécrétion de gonadotrophines. Ce phénomène est exploité en thérapeutique de la puberté précoce et du cancer de la prostate, alors que l'administration pulsatile de GnRH est efficace chez les hommes ou les femmes souffrant de certaines formes d'insuffisance gonadique. Les neurones qui sécrètent la GnRH sont connectés au système limbique, fortement impliqué dans la commande des émotions et de l'activité sexuelle.

Hormone de libération de l'hormone corticotrope

L'hormone de libération de l'hormone corticotrope (CRH ou CRF) est un grand peptide se composant d'une chaîne simple de 41 acides aminés. Elle stimule la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou corticotrophine par le lobe antérieur de l'hypophyse. Beaucoup de facteurs, neurogènes et hormonaux, règlent la sécrétion de CRH, puisque la CRH, et donc l'ACTH, est l'élément commun final dirigeant la réponse du corps à toutes les formes d'effort, aussi bien physique qu'émotif, externe ou interne. L'ACTH induit la production de cortisol au niveau de la corticosurrénale. Ce dernier module en retour la production de CRH par un mécanisme de feedback négatif. Le cortisol est liposoluble, donc passe la barrière hématoméningée et bloque la sécrétion de CRH. La vasopressine, le régulateur principal de l'excrétion aqueuse du corps, a un rôle auxiliaire additionnel en stimulant la sécrétion de CRH. La sécrétion excessive de CRH mène à une augmentation de la taille et du nombre des cellules productrices d'ACTH dans la glande pituitaire, pouvant provoquer une

tumeur hypophysaire. Celle-ci induit la stimulation excessive du cortex surrénalien, augmentant ainsi le cortisol circulant dont les manifestations cliniques sont connues sous le nom de syndrome de Cushing. Réciproquement, une insuffisance des cellules produisant la CRH entraîne une insuffisance surrénalienne ou maladie d'Addison.

Hormone de libération de l'hormone de croissance

Comme la CRH, l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH ou GHRF) est un grand peptide. On a décrit un certain nombre de formes qui diffèrent les unes des autres dans le nombre d'acides aminés (de 37 à 44). À la différence des autres neurohormones, la GHRH n'est pas largement distribuée dans d'autres parties du cerveau. Elle est stimulée par des efforts, y compris l'exercice physique, et la sécrétion est bloquée par un inhibiteur puissant appelé somatostatine (voir plus loin). Le contrôle de rétroaction négative de la sécrétion de GHRH est dû en grande partie à des composés appelés les somatomédines, des hormones favorisant la croissance qui sont produites quand des tissus sont exposés à l'hormone de croissance elle-même. Un excès d'hormone de croissance (*growth hormone* [GH]) chez l'adulte conduit à l'acromégalie. Son insuffisance conduit à une variété de nanisme.

Hormone de libération de la prolactine

La prolactine est une protéine constituée de 199 acides aminés. Elle possède une structure très proche de l'hormone de croissance et de l'hormone placentaire lactotrope. La prolactine a un effet mammotrope (croissance des glandes mammaires) et un effet lactogénique (stimulation de la sécrétion du lait). La sécrétion de la prolactine par l'antéhypophyse est stimulée par le PRF (*prolactine releasing factor*) et par la TRH, et inhibée par le PIF (*prolactine inhibiting factor*) qui n'est autre que la dopamine. Les œstrogènes augmentent le taux de prolactine en diminuant la sécrétion de dopamine et en agissant directement sur l'hypophyse. La prolactine se lie sur des récepteurs membranaires présents notamment sur les cellules des glandes mammaires, des ovaires, des testicules et de l'utérus. Le contrôle hypothalamique de la sécrétion de prolactine est donc différent du contrôle hypothalamique d'autres hormones pituitaires à deux égards. L'hypothalamus empêche principalement plutôt que stimule la libération de la prolactine par l'hypophyse antérieure (l'hypothalamus stimule la libération de toutes les autres hormones pituitaires). Ainsi, hors du contrôle hypothalamique, la prolactine continue d'être sécrétée. L'insuffisance de prolactine est connue pour se produire, mais rarement. La production excessive de prolactine (hyperprolactinémie) est une anomalie relativement fréquente produite par une tumeur sécrétante à prolactine.

Autres neurohormones hypothalamiques

Ces autres neurohormones sont au nombre de trois : la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH), l'ocytocine et la somatostatine. Elles sont directement déversées dans la circulation générale au niveau de l'hypophyse postérieure.

Vasopressine ou hormone antidiurétique

La vasopressine est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui intervient dans la régulation de l'eau dans l'organisme. La vasopressine est un polypeptide comportant 9 acides aminés. Sa sécrétion est augmentée lorsque l'osmolarité plasmatique augmente afin de limiter l'élimination rénale de l'eau et de rétablir une osmolarité normale ; inversement, sa sécrétion est diminuée lorsque l'osmolarité plasmatique est faible. L'augmentation de l'osmolarité est analysée par les osmorécepteurs du troisième ventricule cérébral et se traduit également par une hausse de la sécrétion de vasopressine. Elle est également régulée par la pression artérielle (plus précisément, par la volumétrie). Au niveau de l'oreillette droite, des barorécepteurs analysent la pression artérielle. En cas de chute de pression, l'information est transmise au SNC et à l'hypothalamus qui augmentent la production de vasopressine. La vasopressine a une action antidiurétique : elle diminue le volume des urines en augmentant la perméabilité à l'eau du tube collecteur. En pharmacologie, la vasopressine est utilisée pour son effet vasoconstricteur. Cela nécessite cependant des doses importantes de vasopressine, ce qui explique que, dans les conditions physiologiques, la vasoconstriction due à la vasopressine soit peu observée.

Ocytocine

L'ocytocine est un polypeptide comportant aussi 9 acides aminés, produit par l'hypothalamus et proche de la vasopressine, mais possédant des effets très différents. Lors de l'accouchement, l'ocytocine provoque la contraction des muscles lisses de l'utérus et accélère le travail, puis rétracte l'utérus après l'expulsion, pour qu'il retrouve sa position initiale. Au cours de la tétée, l'ocytocine stimule l'éjection du lait en favorisant la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acini mammaires. L'ocytocine n'a pas de contrôle sur la production du lait, qui est dépendante de la prolactine et des œstrogènes. La régulation de la production d'ocytocine se fait par voie nerveuse. Pendant l'accouchement, le stimulus est la dilatation du col utérin qui est détectée par des mécanorécepteurs présents sur la paroi de l'utérus. Après l'accouchement, la succion du mamelon est détectée par des récepteurs reliés au SNC. Ces stimulations entraînent la production d'ocytocine par l'hypothalamus.

Somatostatine

La somatostatine se rapporte à un certain nombre de polypeptides se composant des chaînes de 14 à 28 acides aminés. Le nom a été inventé quand ses découvreurs ont constaté qu'un extrait de l'hypothalamus empêchait fortement la production de l'hormone de croissance de la glande pituitaire. La somatostatine est également un inhibiteur puissant de sécrétion pituitaire de TSH. La somatostatine, comme la TRH, est largement distribuée dans le SNC et dans d'autres tissus. Elle remplit une fonction paracrine importante dans les îlots de Langerhans, en bloquant la sécrétion de l'insuline et du glucagon. La somatostatine est non seulement un inducteur puissant de la sécrétion du GH, de l'insuline, du glucagon et d'autres hormones, mais également un inhibiteur efficace de nombreuses fonctions de l'appareil gastro-intestinal, y compris la sécrétion de l'acide gastrique,

la sécrétion des enzymes pancréatiques et le processus de l'absorption intestinale. En dépit de ces actions multiples et répandues, la somatostatine est surtout connue en raison de son rôle principal comme régulateur de sécrétion de la GH, et la sécrétion altérée de somatostatine peut causer quelques formes d'hypersécrétion d'hormone de croissance. Aucun exemple d'insuffisance de somatostatine n'a été décrit.

Contrôle du poids et de la faim

L'hypothalamus commande le poids corporel et l'appétit, sans que l'on sache encore très clairement comment. On sait depuis longtemps que la destruction bilatérale des noyaux ventromédians et du noyau arqué de l'hypothalamus entraîne une hyperphagie et une obésité. Une stimulation électrique à long terme de ces noyaux entraîne un refus d'alimentation (aphagie). Cela évoque que ces noyaux représentent le centre de la satiété. La destruction bilatérale des noyaux de l'hypothalamus latéral (NHL) entraîne un refus d'alimentation (aphagie), alors qu'une stimulation entraîne une hyperphagie. Les NHL seraient donc le centre de la faim. Les stimuli sensoriels comme la saveur, l'odeur, et la distension intestinale informent l'hypothalamus si nous avons faim ou non. Pourtant, nous pouvons changer nos habitudes alimentaires et néanmoins conserver un poids à peu près identique (parfois en dépit d'efforts pour grossir ou maigrir…). On a longtemps évoqué une théorie du « point de consigne », mais jusqu'à récemment, les mécanismes de maintien de celui-ci étaient inconnus. On sait maintenant qu'il y a un composant endocrinien qui intervient dans la régulation de l'appétit. La régulation de l'appétit et du poids fait appel à des signaux périphériques (nerveux, métaboliques et hormonaux, provenant de différents tissus et informant de la situation énergétique de l'organisme) et à un réseau de neurones hypothalamiques. Celui-ci engendre des réactions adaptées concernant l'appétit (satiété ou au contraire sensation de faim) et la dépense énergétique.

Contrôle du poids à court terme

Certains messages concernent le contrôle aigu (sensation de faim avant un repas, désir de finir un repas) permettant la régulation de la quantité consommée, la durée et la fréquence des repas. Le début du repas est influencé par des facteurs environnementaux : horaires, accès à la nourriture, attraits des aliments disponibles. Le comportement alimentaire peut également être influencé par le système limbique (émotions).

La satiété (et la fin d'un repas) est un processus plus biologiquement contrôlé et implique le tube digestif dont la distension et la libération de peptides intestinaux induisent des signaux nerveux lors de l'ingestion d'aliments. Ces signaux provenant du tractus digestif sont véhiculés jusqu'au tronc cérébral par le vague jusqu'au noyau du tractus solitaire et induisent, de façon indépendante de l'hypothalamus, le processus de fin de repas. Cependant, les facteurs hypothalamiques moduleraient le moment de cette fin et donc la longueur des repas, adaptant ainsi la prise alimentaire à la situation énergétique. Le neuropeptide Y (NPY ; une variante humaine d'un peptide appelé la bombésine) réduirait la réponse du noyau du tractus solitaire et la leptine (une hormone sécrétée par les adipocytes), en agissant sur l'hypothalamique, potentialiserait cette réponse à la distension gastrique. Lors du repas, d'autres signaux, tels que la concentration plasmatique en glucose, en acides aminés ou la température corporelle, participent à la régulation à court terme de la prise alimentaire (figure 7.2).

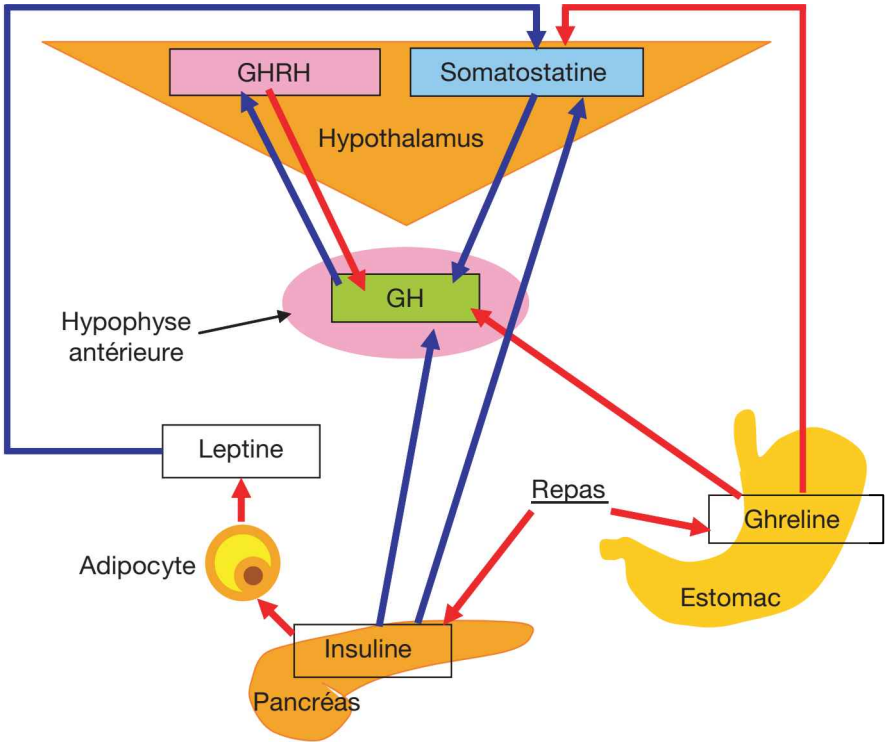


Figure 7.2 Régulation du poids par l'hypothalamus. Les flèches rouges indiquent un effet facilitateur. Les flèches bleues indiquent un effet inhibiteur.

La ghreline est un peptide synthétisé par les cellules de la paroi de l'estomac. La ghreline (orexigène, c'est-à-dire augmentant l'appétit) fait le lien entre les tissus périphériques (estomac) et le cerveau pour réguler appétit et poids. Découverte parce qu'elle est capable d'augmenter la sécrétion de GH, la ghreline est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique, comme le fait également la leptine. L'injection aiguë intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de ghreline chez des rongeurs stimule l'appétit dans les 5 minutes (avec un effet dose-dépendant) et l'injection chronique induit une obésité. Le taux sanguin de ghreline s'élève juste avant un repas et apparaît déterminant dans le désir de repas. Il diminue rapidement après le repas. L'administration ICV d'anticorps antighreline diminue la prise de nourriture. Cela indique que le taux basal de ghreline exerce également un effet tonique sur le comportement alimentaire. La ghreline agit sur le noyau arqué de l'hypothalamus en augmentant l'expression génique de NPY et donc la prise alimentaire, antagonisant ainsi l'effet de la leptine. Les deux signaux périphériques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire à court (ghreline) et long (leptine) terme agissent donc de façon contraire sur les mêmes voies. Ainsi la ghreline agit-elle de façon coordonnée sur l'homéostasie du poids en stimulant à la fois la prise de nourriture (voie NPY) et la croissance (stimulation de la GH). Récemment, il a été montré sur des souris génétiquement modifiées que l'enzyme alpha/bêta hydrolase domaine-6 (ABHD6) agirait au niveau de l'hypothalamus en rendant plus difficile la perte de poids.

Contrôle du poids à long terme

D'autres facteurs contrôlent de façon chronique le poids d'un individu. L'hormone principale qui renseigne l'hypothalamus sur l'état des réserves énergétiques est la leptine (anorexigène, c'est-à-dire diminuant l'appétit). Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la réserve lipidique de l'organisme. Une augmentation du tissu adipeux engendre une augmentation des taux de leptine et une balance énergétique négative (réduction de la prise alimentaire et augmentation de la dépense énergétique). L'absence de leptine est interprétée par l'hypothalamus comme une absence de réserve énergétique et entraîne une sensation de faim et une hyperphagie majeure. Chez l'obèse, les taux élevés de leptine sont incapables de réguler faim et dépenses énergétiques du fait d'une résistance à la leptine au niveau central. La leptine est par ailleurs nécessaire au bon fonctionnement hypothalamique de l'axe gonadotrope. Une absence de leptine s'associe à un hypogonadisme, un retard pubertaire ou à des troubles de la fertilité. La leptine agit au niveau du noyau arqué.

L'insuline (anorexigène) produite par le pancréas après un repas, essentiellement sous l'influence du glucose, joue également un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire. L'absence d'insuline est associée à une hyperphagie. Des récepteurs à l'insuline sont situés dans les mêmes neurones du noyau arqué que ceux qui répondent à la leptine, suggérant une action coordonnée de ces deux facteurs anorexigènes qui reflètent le niveau des réserves énergétiques et permettent une adaptation de la prise alimentaire à long terme.

Intégration par l'hypothalamus des informations périphériques

Les signaux périphériques vont agir principalement au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (situé sous le plancher du troisième ventricule dont la partie inférieure est en dehors de la barrière hémato-encéphalique) qui va transformer les messages en signaux nerveux. Deux types de population neuronale sont impliqués :

- les neurones à POMC (proopiomélanocortine, capable de se cliver en plusieurs hormones : ACTH, αMSH, endorphine, etc.) et à CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*). Ces neurones produisent deux peptides (αMSH et CART) qui vont inhiber la prise alimentaire et qui ont un rôle catabolique. L'injection ICV d'αMSH ou de CART entraîne une diminution de la prise alimentaire. L'absence de POMC entraîne une obésité chez l'homme et chez l'animal ;
- les neurones à AGRP (*agouti related protein*) et à NPY ont une fonction anabolique et orexigène. L'injection ICV de ces deux peptides entraîne une augmentation de la prise alimentaire.

Ainsi, la leptine (et l'insuline) et la ghreline agissent, mais de façon contraire, au niveau de ces deux populations neuronales : la leptine active les neurones anorexigènes POMC/CART et inhibe les neurones orexigènes NPY/AGRP. La ghreline active les neurones NPY/AGRP.

D'autres neurones hypothalamiques relayent les informations reçues et intégrées par le noyau arqué :

- les NHL, antérieurement connus sous le nom de « centre de la faim », produisent la MCH (*melanin concentrating hormone*) et les orexines et ont un rôle orexigène. Cette voie est inhibée par la leptine ;
- le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN), sur lequel l'αMSH et l'AGRP (produits par le noyau arqué) exercent leurs actions antagonistes en modulant l'activité d'un même récepteur situé sur les neurones du PVN : le récepteur des mélanocortines de type 4 (MC4R).

Autres neuromédiateurs impliqués

Différents neuromédiateurs tels que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine sont également impliqués dans la prise alimentaire. Leurs rôles dans la prise alimentaire sont complexes et non encore parfaitement clairs. Ces neuromédiateurs sont ainsi des cibles thérapeutiques privilégiées pour traiter l'obésité et la boulimie. Enfin, de nombreuses cytokines (interleukines 1, 6, *tumor necrosis factor α*, etc.) sont impliquées dans la prise alimentaire en diminuant le volume ou la durée des repas.

Contrôle de la soif

La soif a deux origines possibles (figure 7.3) : soit une diminution de la volémie (soif hypovolémique), soit une augmentation de la concentration hydrique (soif osmotique). Toutes deux impliquent l'hypothalamus, mais à des niveaux différents.

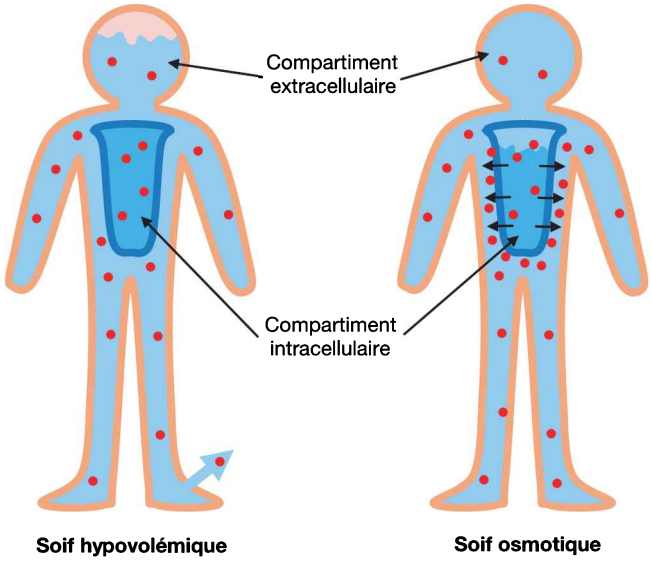


Figure 7.3 Les deux types de modifications de composition hydrique conduisant aux deux types de soif.

Soif hypovolémique

La soif hypovolémique est déclenchée par un changement de volume hydrique du compartiment extracellulaire, qui peut être dû à une hémorragie, une diarrhée ou des vomissements. La baisse de la volémie entraîne une diminution de la pression sanguine qui est détectée d'une part par les barorécepteurs, qui envoient leur information à l'organe subfornical, et d'autre part par les reins qui libèrent la rénine, déclenchant ainsi une série de réactions chimiques conduisant à la production d'angiotensine II, elle aussi détectée par l'organe subfornical. Lui-même projette cette double information vers le noyau préoptique médian. Le noyau préoptique médian communique avec deux autres noyaux de l'hypothalamus : le noyau hypothalamique paraventriculaire et le noyau hypothalamique latéral. La stimulation du noyau hypothalamique paraventriculaire entraîne alors une production accrue de vasopressine, qui rétablit la pression artérielle (figure 7.4).

Soif osmotique

La soif osmotique est déclenchée par un changement de la concentration hydrique dû à la respiration, la transpiration ou la diurèse, qui éliminent de l'eau sans éliminer les solutés dissous dedans. Ce changement dans la concentration hydrique est détecté par les osmorécepteurs des cellules de l'organisme (foie), lesquels envoient cette information vers l'organe vasculaire de la lame terminale, qui lui-même projette cette information vers le noyau préoptique médian. Il existe également des osmorécepteurs locaux au niveau de l'hypothalamus et de l'amygdala, qui est connectée à l'hypothalamus par une voie cholinergique. La lame terminale et les osmorécepteurs centraux stimulent le noyau hypothalamique paraventriculaire et le noyau supraoptique. La stimulation de ces noyaux entraîne alors la production accrue de vasopressine, qui va agir sur le rein, et retenir l'eau en diminuant sa réabsorption au niveau du tubule rénal (figure 7.5).

Contrôle de la température corporelle

L'homme est homéotherme et régule sa température centrale sur une valeur de 37 °C à plus ou moins 0,2 °C. Cette température varie peu en fonction de la température extérieure, ni même en fonction de l'activité. Il existe néanmoins des variations physiologiques :

- rythme nycthéméral (sur 24 heures) : température maximale à 17 heures et minimale à 5 heures ;
- rythme menstruel chez la femme : 0,5 °C de plus le matin pendant la seconde phase du cycle (après l'ovulation).

La température cutanée est toujours plus faible que la température centrale, et d'autant plus basse que la température extérieure est faible. Dans l'épaisseur de l'écorce, la température varie progressivement de celle de la peau à celle du noyau.

En dehors de ces limites, des mécanismes de thermorégulation entrent en jeu. Grâce à ces mécanismes, l'organisme met en place un équilibre entre production de chaleur et perte de chaleur pour aboutir à un bilan thermique nul.

Les centres sont situés dans l'hypothalamus antérieur et postérieur et forment une boucle de rétrocontrôle assurant la constance de la température centrale. Celle-ci est mesurée par des thermorécepteurs centraux (lutte contre le chaud) et périphériques (lutte contre le froid). L'information est transmise au centre de contrôle qui compare la valeur actuelle à une valeur de consigne (la valeur cible théorique). En cas d'écart entre valeur de consigne et valeur observée, les mécanismes permettant de supprimer cet écart (thermorégulation au chaud ou au froid suivant les besoins) vont être mis en route.

Thermorécepteurs

Il existe deux types de thermorécepteurs en fonction de leur température optimale de réponse : les thermorécepteurs au chaud ou au froid, et deux types en fonction de leur localisation anatomique :

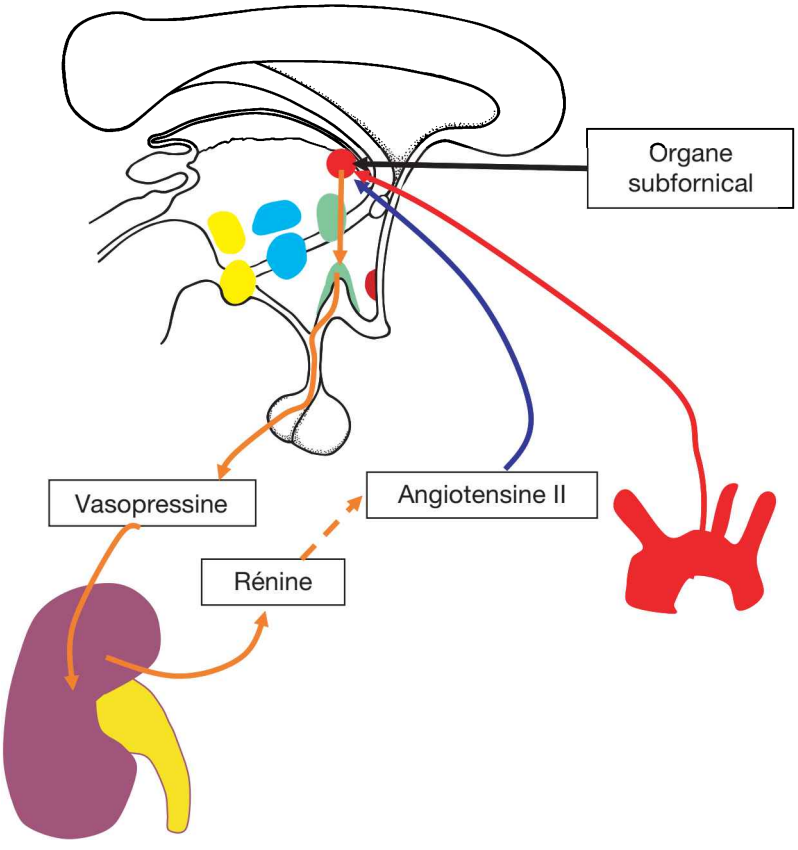


Figure 7.4 Mécanisme de régulation de la soif hypovolémique. La flèche rouge indique un effet facilitateur. La flèche bleue indique un effet inhibiteur. Les flèches orange indiquent une facilitation directe ou indirecte (tirets).

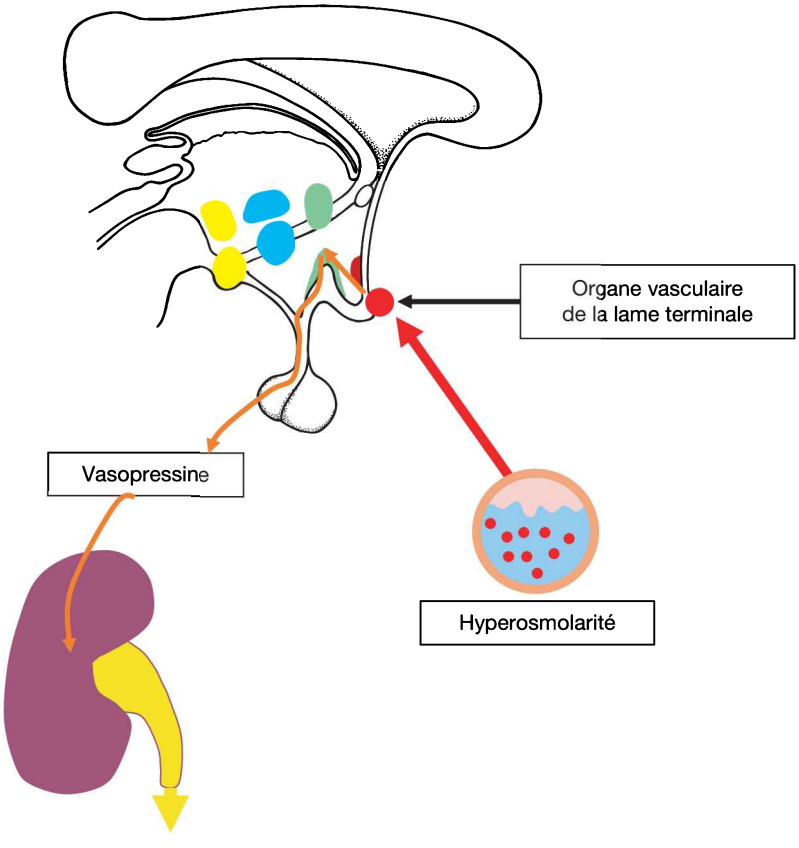


Figure 7.5 Mécanisme de régulation de la soif osmotique. La flèche rouge indique un effet facilitateur.

- les thermorécepteurs centraux situés dans le noyau renseignent sur la température centrale. Ils sont principalement localisés dans l'hypothalamus, la moelle épinière et le territoire splanchnique. On trouve une prédominance de récepteurs au chaud dans l'hypothalamus antérieur. Pour une température normale, ces récepteurs ont un fonctionnement tonique permanent et augmentent leur fréquence de décharge avec la température ;
- les thermorécepteurs périphériques renseignent sur les flux de chaleur transcutanés. Dans les conditions normales, c'est par l'extérieur qu'on se refroidit. La peau comporte les deux types de récepteurs (au chaud et au froid), mais leur rapport est nettement en faveur des récepteurs au froid. Les informations en provenance des récepteurs cutanés sont filtrées, particulièrement lorsque la température cutanée est constante (adaptation centrale). Ces récepteurs au froid sont sensibles aux changements rapides de la température cutanée, ou à une modification rapide du débit de chaleur traversant la peau (débit de chaleur traversant la peau de l'extérieur vers l'intérieur pour les thermorécepteurs au chaud, et de l'intérieur vers l'extérieur pour les thermorécepteurs au froid). Ils renseignent donc essentiellement sur les modifications survenant par rapport à l'état antérieur.

En résumé, la sensibilité au chaud est plutôt centrale et la sensibilité au froid est plutôt périphérique.

Thermorégulation aiguë au froid (faire – thermogenèse – et garder de la chaleur)

Le centre de la thermorégulation au froid est l'hypothalamus postérieur. Il met en jeu les voies adrénergiques (vasoconstriction, horripilation, libération des catécholamines surrénales, augmentation de la diurèse – la classique *cold induced diuresis* – avec une facilitation du réflexe mictionnel – « ne pas gaspiller des calories à chauffer l'urine » quand il fait froid) et les voies extrapyramidales (frisson), et il inhibe l'hypothalamus antérieur et la thermorégulation au chaud.

Thermorégulation aiguë au chaud (perdre de la chaleur – thermolyse)

Le centre de la thermorégulation au chaud est l'hypothalamus antérieur. Il met en jeu des voies cholinergiques pour la sudation. Il inhibe l'hypothalamus postérieur et les voies de la thermorégulation au froid (vasodilatation, augmentation du débit urinaire, hypotonie musculaire).

Exemple d'adaptation lors de l'apparition d'une fièvre et de l'effet de l'aspirine

Une infection pathogène, bactérienne ou virale génératrice d'inflammation peut générer de la fièvre dont le mécanisme peut se résumer de la façon suivante : le phénomène inflammatoire produit une formation de prostaglandines (PgE2) qui vont dérégler le thermostat hypothalamique central qui va ainsi passer de 37 °C (état normal) à 39 °C. À ce moment, la température du corps qui est encore à 37 °C se trouve donc en hypothermie. Les réactions vont donc aller dans le sens d'une *thermogenèse* avec tout son cortège clinique : pâleur du visage (vasoconstriction périphérique pour éviter la perte de chaleur), frissons (générateurs de thermogenèse). Ces réactions s'arrêteront dès que la température centrale aura atteint 39 °C et la nouvelle régulation thermique se fera pour 39 °C.

Une administration d'aspirine va ramener le thermostat central à 37 °C en inhibant la formation de PgE2 par l'intermédiaire de l'inhibition d'une enzyme (la cyclo-oxygénase).

À ce moment, la température du corps est à 39 °C, donc en hyperthermie. Les réactions engendrées seront donc une *thermolyse* avec tout son cortège clinique pour perdre des calories : vasodilatation périphérique (visage rouge), sudation importante, hyperventilation, etc. jusqu'à atteindre 37 °C. Le corps va alors à nouveau réguler sa température à ce niveau, jusqu'à la fin de l'action de l'aspirine (quelques heures) ou si la guérison est obtenue.

Adaptation durable au froid ou au chaud

L'exposition prolongée dans une ambiance froide ou chaude entraîne des phénomènes d'acclimatation durable, impliquant là encore l'hypothalamus. Néanmoins, les mécanismes d'acclimatation au froid ou au chaud à long terme sont actuellement très mal connus et très discutés, et de toute manière très variables d'un individu à l'autre.

L'acclimatation au froid repose essentiellement sur l'augmentation de la thermogenèse par la stimulation de l'hypothalamus postérieur, qui va entraîner une production accrue de TRH, et donc de TSH puis d'hormone thyroïdienne, qui va augmenter le métabolisme de l'individu. La thermolyse est aussi diminuée chez certains individus.

L'acclimatation au chaud induit l'hypertrophie des glandes sudoripares à long terme, ce qui permet d'augmenter le débit sudoral tout en diminuant les pertes de sel (hypotonie plus marquée).

This page intentionally left blank

Chapitre 8

Le système nerveux végétatif ou « autonome »

Leonor Mazières

PLAN DU CHAPITRE

Le système nerveux autonome (SNA) innerve les organes viscéraux 75
Pour le médecin, connaître la physiologie du SNA est important à plusieurs égards 75
Cibles et organes effecteurs du SNA 76
Structure de la voie efférente 76
Rôle des ganglions 76
Les deux systèmes qui composent le SNA 76
Principaux transmetteurs 77
Principaux récepteurs 78
Transmission 79
Effecteurs viscéraux : autonomie et contrôles 79
Contrôle central des efférences autonomes 79
Distribution et effets des innervations sympathique et parasympathique 80
Explorations fonctionnelles du SNA 84

Le système nerveux autonome (SNA) innerve les organes viscéraux

Le SNA est l'innervation efférente, issue de la moelle et du tronc cérébral. Il agit sur tous les viscères tels que muscles lisses et glandes. Il est l'agent de la « vie organique ». Transmettant les commandes centrales aux effecteurs viscéraux, il contribue au maintien d'un environnement intérieur stable. Il adapte à tout instant l'organisme aux différentes activités du sujet et à son environnement extérieur. Par exemple, les neurones vasoconstricteurs du SNA (neurones commandant la contraction des muscles lisses des vaisseaux) contribuent à chaque instant à adapter la pression artérielle (PA) aux efforts physiques en fonction de messages provenant à la fois d'afférences des barorécepteurs et du cortex cérébral. Le SNA répond également à des stimuli extérieurs ; par exemple, les neurones commandant le sphincter de l'iris règlent le diamètre de la pupille en fonction de la luminosité perçue par les récepteurs rétiniens. Le SNA répond donc aux signaux apportés au SNC par *toutes sortes d'afférences périphériques*, viscérales, sensorielles et somatiques. Son activité est, comme celle des motoneurones, contrôlée par des *structures encéphaliques* et leurs *voies descendantes*. Celles-ci se projettent dans le névraxe sur ces « motoneurones » viscéraux, et sur les afférences périphériques qu'ils reçoivent (figure 8.1). Les messages d'origine périphérique et les messages descendants sont intégrés par des interneurones interposés à différents niveaux avant la « voie finale commune » que sont les neurones préganglionnaires.

Pour le médecin, connaître la physiologie du SNA est important à plusieurs égards

- *Physiologie* : le SNA joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'organisme.
- *Pharmacologie et médications* : les récepteurs périphériques – adrénergiques ou cholinergiques – aux transmetteurs du SNA sont exposés à l'action des molécules circulantes. La plupart des médications (par exemple à visée cardiaque, digestive, psychotrope, anti-allergique, antimigraineuse) agissent aussi, à quelque degré, sur tout l'ensemble des récepteurs d'une classe, d'où la possibilité d'effets viscéraux indésirables parfois graves (par exemple hypotension orthostatique). Connaître les grandes lignes des actions du SNA et de leur pharmacologie aide donc au choix de traitements et à la compréhension de leurs contre-indications selon les pathologies d'organe associées.
- *Clinique et physiopathologie* : 1) une atteinte du SNA mise en évidence par un interrogatoire bien orienté et un examen clinique simple peut être le signe révélateur de maladies fréquentes (neuropathie diabétique) ou plus rares (alpha-synucléopathies) lésant précocément le SNA ; 2) un dysfonctionnement localisé du SNA (paralysie pupillaire du syndrome de Claude Bernard-Horner) peut révéler une lésion à distance (tumeur thoracique comprimant le sympathique à destinée oculaire).

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

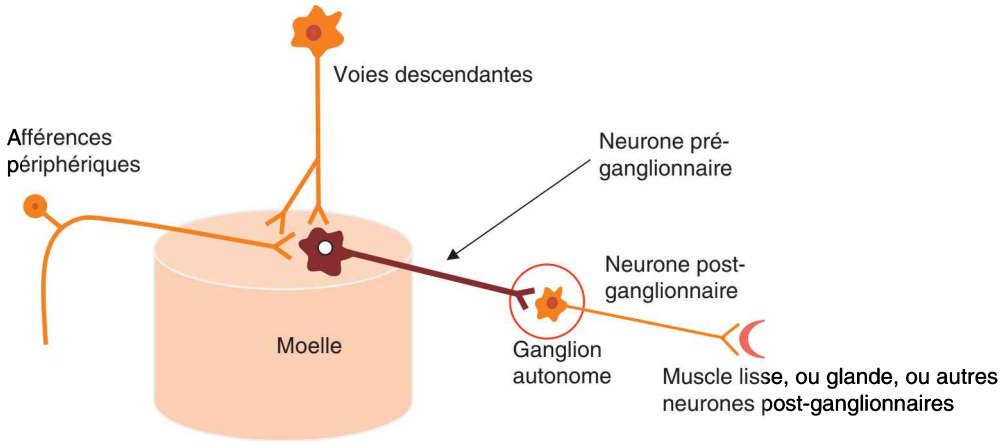


Figure 8.1 Commandes centrales du système nerveux autonome. Les neurones préganglionnaires ont leur soma dans le névraxe (moelle et tronc cérébral). Ils intègrent des messages centraux d'origine périphérique et encéphalique (voies descendantes) et émettent vers la périphérie des activités efférentes, qui, via les ganglions autonomes et les neurones postganglionnaires, commandent les effecteurs viscéraux.

Cibles et organes effecteurs du SNA

Le SNA innerve :

- *les muscles de tous les viscères :* tissus musculaires cardiaques incluant myocarde et tissu nodal ; muscles lisses de tous les vaisseaux, artériels, veineux, et lymphatiques ; et de tous les autres viscères (bronches, tractus digestif, rate, appareil urinaire, organes reproductifs, canaux excréteurs des glandes) ; muscles intrinsèques de l'œil (muscles de l'iris et muscle ciliaire), et muscles pilo-érecteurs ;
- *les glandes – exocrines et endocrines – et les cellules sécrétoires de tous les organes :* peau (glandes sudoripares), œil (lacrymales), appareil respiratoire (bronchiques), digestif (salivaires, gastriques, pancréatiques, etc.), génital ; thyroïde, foie, rein ; cellules épithéliales (de l'intestin, des tubules rénaux, des plexus choroïdes) ; mais aussi les *organes lymphoïdes* (moelle osseuse, rate, tissu lymphoïde associé à l'appareil digestif) et l'*os* (périoste) ;
- *les neurones du SNA lui-même :* neurones pré- et postganglionnaires se projettent sur d'autres neurones postganglionnaires sympathiques et parasympathiques ; sur les cellules de la médullosurrénale (neurones sympathiques postganglionnaires modifiés) ; et sur les neurones des plexus entériques.

De plus, par voie hormonale, via la sécrétion d'adrénaline de la médullosurrénale, le SNA agit sur tous les tissus, y compris les muscles striés squelettiques, qu'il n'innerve pas.

Le SNA agit donc sur la totalité des tissus de l'organisme.

Structure de la voie efférente

Cette voie (figures 8.1 et 8.2), issue de la moelle et atteignant l'effecteur périphérique, comporte deux types de neurones :

- *neurones préganglionnaires* : soma dans le névraxe (moelle, ou tronc cérébral) ; terminaisons axonales dans un ganglion autonome, et le plus souvent dans plusieurs ;
- *neurones postganglionnaires*, dits aussi simplement « ganglionnaires » : leur soma est dans le ganglion autonome, leurs terminaisons sur l'effecteur périphérique.

Les ganglions autonomes contiennent :

- des terminaisons axonales de neurones préganglionnaires ;
- les soma de neurones postganglionnaires (en nombre bien supérieur à celui des terminaisons préganglionnaires) ;
- des interneurones propres ; et dans les ganglions paravertébraux, des terminaisons d'afférences périphériques viscérales ;
- de la glie.

Rôle des ganglions

Les ganglions autonomes sont des centres nerveux : les messages préganglionnaires y sont intégrés, en fonction de leur fréquence et de leur origine, et de messages afférents d'origine viscérale ; la réponse des neurones postganglionnaires peut y être bloquée, ou amplifiée. Les ganglions contribuent donc à la régulation des décharges postganglionnaires qui atteindront les effecteurs.

Les deux systèmes qui composent le SNA

Le SNA est composé de deux systèmes : l'orthosympathique, ou sympathique, et le parasympathique. Ces deux systèmes sont définis anatomiquement, par leurs niveaux d'origine dans le névraxe (niveaux des somas des neurones préganglionnaires) (voir figure 8.2).

- *Sympathique :* neurones préganglionnaires situés en colonne dans la moelle de T1 à L2 ; leurs axones sortent par les racines ventrales. Les neurones destinés aux contrôles sudomoteur et vasomoteur de la peau et des muscles squelettiques se projettent sur la chaîne ganglionnaire latérovertébrale ; ils y font synapse avec les neurones ganglionnaires sudomoteurs, et vasomoteurs de la peau et des muscles striés, et leurs axones empruntent tous les nerfs somatiques. Les autres neurones préganglionnaires sympathiques forment les nerfs splanchniques, qui se projettent dans les ganglions prévertébraux et paraviscéraux, sur les neurones ganglionnaires destinés aux viscères profonds (voir figure 8.2).

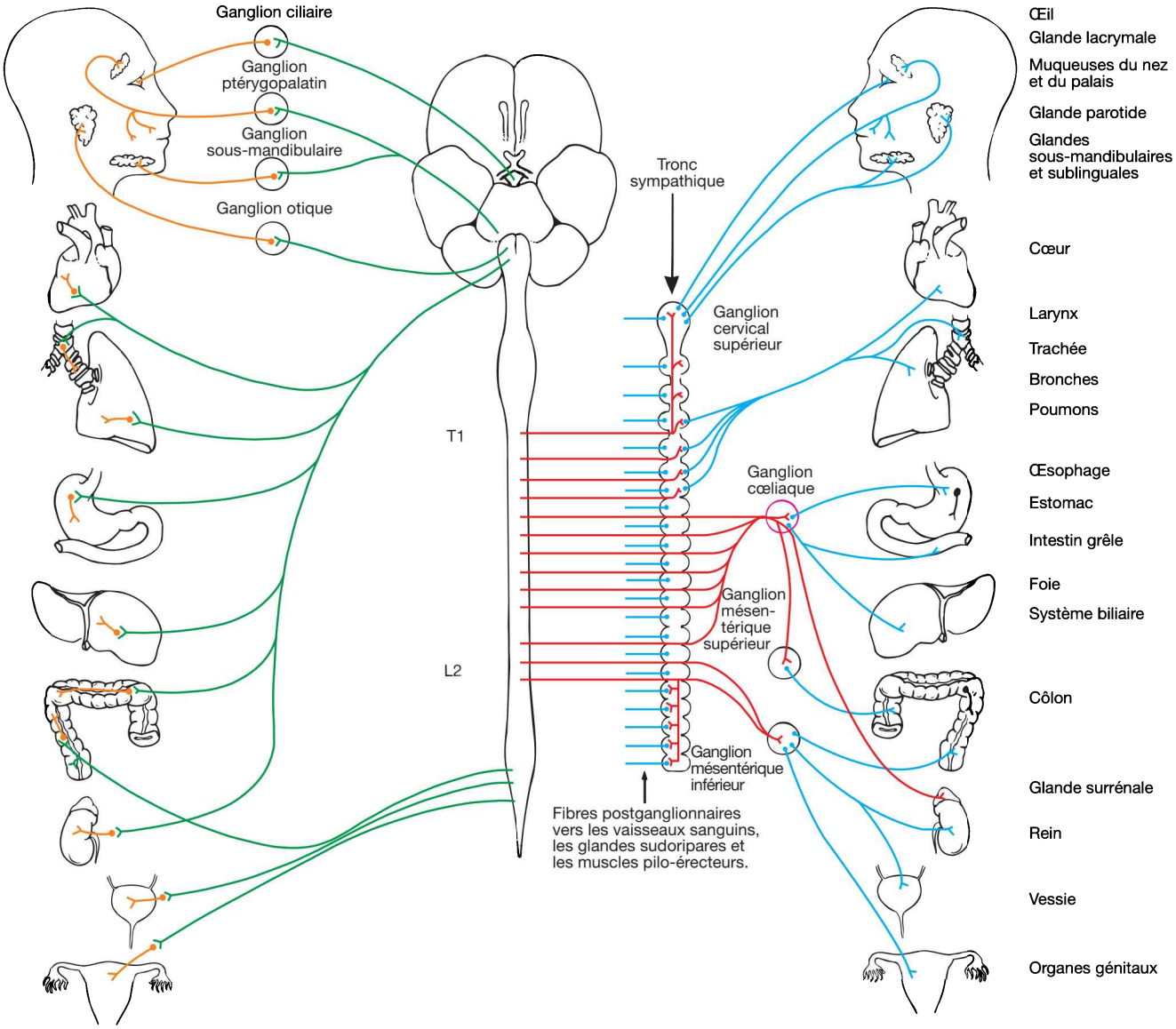


Figure 8.2 Niveaux d'origine dans le névraxe et distribution vers la périphérie de l'innervation autonome parasympathique (à gauche) et sympathique (à droite). À noter que les importantes projections sympathiques vers les vaisseaux ne sont pas représentées. *Détails extraits de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figures 4.2 et 4.4 arrangées en un schéma unique.*

- *Parasympathique :* il comporte deux parties ;
  - *parasympathique crânien :* neurones préganglionnaires situés dans le tronc cérébral ; ils en sortent avec les efférences des nerfs III, VII, IX, X. L'innervation par le X (nerf vague) s'étend jusqu'au côlon gauche et à la partie supérieure des uretères ;
  - *parasympathique sacré :* neurones préganglionnaires situés dans la moelle sacrée S2-S4 ; ils sortent avec les racines ventrales et forment les nerfs pelviens, qui innervent tous les viscères pelviens.

Les ganglions parasympathiques sont situés près de l'organe cible, et beaucoup à sa surface même, ou dans son épaisseur.

Les *neurones entériques* constituent à eux seuls une sorte de troisième système nerveux autonome, non présenté ici.

Principaux transmetteurs

- *Neurones préganglionnaires :* ils sont tous cholinergiques, c'est-à-dire qu'ils synthétisent et libèrent de l'acétylcholine (ACh).
- *Neurones postganglionnaires :*
  - parasympathiques : ils sont tous cholinergiques ;
  - sympathiques : 1) ils sont presque tous noradrénergiques, c'est-à-dire qu'ils synthétisent et libèrent de la noradrénaline (NA) ; 2) la médullosurrénale libère adrénaline, NA et en faible proportion dopamine (DA) dans le sang ; 3) quelques types de neurones postganglionnaires sympathiques sont cholinergiques : neurones sudomoteurs, neurones dilatateurs des vaisseaux cutanés.

Neurones pré- et postganglionnaires contiennent de plus de nombreuses molécules de rôle transmetteur ou *neuromodulateur* : peptides (tels que ENK, VIP, NYP, substance P, CGRP, somatostatine, angiotensine, PACAP), purines (ATP) ; ainsi que dopamine, sérotonine et NO, entre autres. La cotransmission est la règle générale pour les neurones du SNA.

Principaux récepteurs

Les récepteurs sont de plusieurs types pour chaque transmetteur, et situés en pré- et en postsynaptique ;

- *Dans les ganglions :*
  - les récepteurs *nicotiniques* des neurones ganglionnaires, activés par l'acétylcholine (ACh) des neurones préganglionnaires, produisent l'excitation précoce (ms) des neurones postganglionnaires ;
  - l'activation d'autres récepteurs (par exemple : muscariniques, adrénergiques, enképhalinergiques) pré- et postsynaptiques a des effets modulateurs.
- *Dans les effecteurs périphériques innervés par le SNA, les récepteurs sont principalement métabotropiques :*
  - l'ACh agit sur des récepteurs de type muscarinique (en particulier M2, M3), blocables par l'atropine ;
  - la NA agit principalement sur des récepteurs de type alpha (α_1 post-, α_2 présynaptiques) ;
  - l'adrénaline, hormone surrénale, agit principalement sur les récepteurs bêta (β_1, β_2, β_3) ;
  - une même cellule cible porte typiquement plusieurs types de récepteurs, et qui ont les uns un effet excitateur, les autres un effet inhibiteur sur l'activité de cette cellule (figure 8.3) (par exemple, pour ce qui est des fibres musculaires lisses vasomotrices, l'activation des récepteurs adrénergiques α_1 les fait se contracter, celle des récepteurs adrénergiques β se relaxer).

La proportion des différents récepteurs varie selon les tissus, de sorte que l'activité sympathique a des effets prédominants différents (par exemple contraction, ou relaxation) selon les tissus, et selon que prédomine l'action nerveuse (NA, avec son affinité plus grande pour les récepteurs α), ou *humorale* (adrénaline, dont l'affinité est plus grande pour les récepteurs β).

La densité de chaque type de récepteurs est *régulée* : elle peut ainsi varier, dans un même tissu, selon les conditions physio- ou pathologiques (par exemple présence ou non d'insuline ; imprégnations hormonales de l'utérus ; organes normalement innervés, ou dénervés – hypersensibilité de dénervation – ; cellules étirées ou relâchées). La densité de récepteurs présentés par une cellule peut varier en quelques secondes (par exemple augmentation du nombre de récepteurs β présentés par le détrusor lors de son étirement quand la vessie se remplit). L'effet de tel ou tel transmetteur est donc déterminé aussi par l'état – variable dans une certaine mesure – du tissu cible.

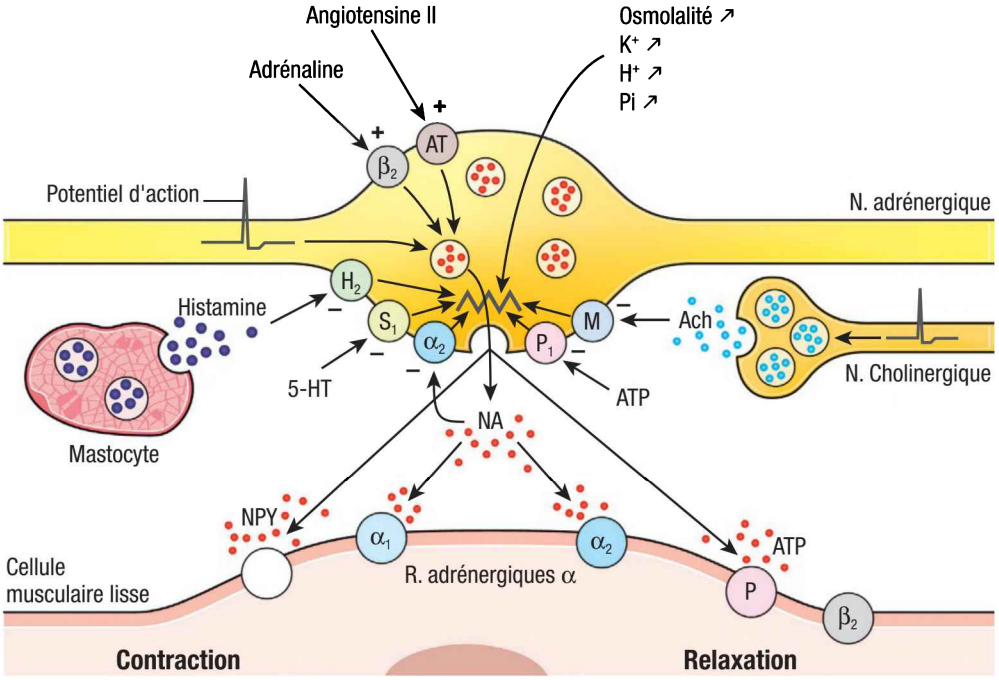


Figure 8.3 Régulation du tonus d'une cellule de muscle lisse vasculaire par l'innervation sympathique au niveau d'une jonction neuro-effectrice. Colibération des neurotransmetteurs noradrénaline (NA), neuropeptide Y (NPY) et ATP à partir des axones sympathiques. La NA agissant sur les récepteurs postjonctionnels α_1 produit une contraction, et sur les récepteurs α_2 une relaxation ; l'ATP sur les récepteurs P, une relaxation ; le NPY, une contraction. Régulation présynaptique : acétylcholine (ACh), histamine, sérotonine (5-HT) et NA elle-même inhibent (–) la libération de NA par action sur les récepteurs présynaptiques ; adrénaline et angiotensine II augmentent (+) la libération de NA. M : récepteurs muscariniques ; N. : neurone ; P : récepteurs purinergiques ; Pi : phosphates inorganiques ; R : récepteurs. *D'après The Beauty and the Beast : Aspects of the Autonomic Nervous System, R. Corti, C. Binggeli, I. Sudano. News Physiol Sci 2000 ; 15 : p. 125–129 ; figure 1.*

Transmission

La transmission est de type non synaptique : les terminaisons des neurones postganglionnaires portent des varicosités, qui libèrent les transmetteurs non dans une structure synaptique, mais « en passage » à proximité du tissu effecteur Celui-ci ne présente pas de structure différenciée telle que l'appareil postsynaptique. On parle donc non de synapse, mais de *jonction neuro-effectrice.* Les récepteurs les plus proches sont activés directement, et les cellules excitées activent les autres par les *gap-junctions*.

La neurotransmission est régulée par deux grands mécanismes :

- la terminaison de l'action du transmetteur : l'ACh est détruite en moins de 1 ms par l'AChE ; la NA est recaptée in situ, mais environ 10 % de la NA libérée passent dans le sang ;
- la modulation par des récepteurs présynaptiques excitateurs et inhibiteurs (figure 8.3).

Effecteurs viscéraux : autonomie et contrôles

Les viscères ont une activité autonome et autorégulée :

- les muscles viscéraux ont une activité spontanée, tonique ou rythmique ou de pacemaker (par exemple tissus cardiaques, musculatures du tractus intestinal, ou des uretères – muscles lisses dits « unitaires » et formant un syncytium) ; les glandes ont une sécrétion basale ;
- l'activité de ces tissus est largement soumise aux autorégulations locales par des facteurs chimiques (tels que concentrations d'O_2 et de métabolites locaux) et physiques (degré d'étirement, compression, température) et à l'action d'hormones locales ou circulantes.

Le rôle de l'innervation autonome est le suivant :

- la transmission rapide des commandes centrales résultant d'intégrations multiples, et appropriées à l'échelle de l'organisme entier. L'innervation autonome transmet donc aux effecteurs viscéraux des commandes : adaptées à l'ensemble des conditions intérieures et extérieures ; précoces, et même anticipatoires, et coordonnées sur nombre de tissus cibles ; enfin via l'innervation autonome est assuré le contrôle de la commande volontaire de certains viscères (pour la miction par exemple) ;
- des effets critiques sur le fonctionnement des organes périphériques : certains muscles lisses (dits « multi-unitaires ») sont totalement dépendants de la commande nerveuse extrinsèque pour leur contraction efficace (muscles de l'iris et muscles ciliaires, canal déférent, détrusor pour la contraction mictionnelle, muscles horripilateurs). Ils sont quasi paralysés en l'absence de commande extrinsèque ;
- l'innervation autonome modifie l'activité et le métabolisme des organes cibles de façon à augmenter leurs performances (voir le rendement du cœur avec et sans innervation sympathique).

Contrôle central des efférences autonomes

L'activité des neurones préganglionnaires dépend de commandes réflexes et descendantes

Les *réflexes* sont provoqués par l'activation d'afférences viscérales, cutanées, ou sensorielles. Les afférences viscérales sont nombreuses, constituant en particulier 80 % des fibres des nerfs X et pelviens. Les réflexes sont les uns *suprasegmentaires*, passant par des structures du tronc cérébral, les autres *spinaux,* segmentaires ou plurisegmentaires. Par exemple, dans le contrôle de la miction, le réflexe mictionnel est suprasegmentaire ; il provoque la contraction du détrusor et la miction : les messages des afférences vésicales mécanosensibles (par exemple « vessie pleine ») sont intégrés avec les messages corticaux (contrôle volontaire de la miction) dans un centre situé dans le tronc cérébral, et seul capable d'exciter efficacement les neurones préganglionnaires (parasympathiques sacrés vésicaux) commandant la contraction du détrusor nécessaire à la miction. Mais sont spinaux (segmentaires sacrés) plusieurs réflexes inhibant les neurones parasympathiques vésicaux et contribuant à assurer la continence, réflexes activés par exemple par les afférences cutanées périnéales.

Les *contrôles descendants* proviennent de structures corticales (cortex « préfrontal », cortex moteur, insula, amygdale et cortex limbique) ; et de structures sous-corticales, où l'hypothalamus joue un rôle intégrateur essentiel. Les voies descendantes issues de ces structures agissent :

- sur les neurones préganglionnaires ;
- sur les circuits réflexes : elles en modifient l'excitabilité, c'est-à-dire qu'elles changent le « point de consigne », le seuil, ou le gain du réflexe ; la réponse réflexe à un même stimulus afférent est ainsi modulée à chaque instant.

Caractéristiques fonctionnelles du contrôle suprasegmentaire

- Les structures encéphaliques intègrent l'ensemble des informations sur les conditions intérieures, les circonstances extérieures, et « trient » les priorités physiologiques. Il en résulte des ensembles de commandes centrales sur le système autonome qui peuvent, selon les circonstances, privilégier tantôt l'une, tantôt l'autre homéostasie ; par exemple, en cas d'effort, maintien de la pression artérielle au détriment de la thermorégulation (voir plus loin).
- Les commandes descendantes « coiffent » donc – et au besoin contrent – les autorégulations locales de chaque organe, au profit de l'organisme entier (par exemple vasomotricité des reins, ou des muscles striés, au profit de la PA).
- Ces commandes provoquent des réponses plus efficaces – plus précoces (anticipation) et coordonnées entre de nombreux organes (« sympathie »).
- Les réponses autonomes sont différenciées ; par exemple les réponses cardiovasculaires sympathiques au stress diffèrent nettement selon le type de stress (par exemple attention, froid, digestion, exercice musculaire, douleur, perception d'un danger).
- Il s'agit d'adaptations rapides (latences de l'ordre de la seconde) et à court terme (durée : secondes, minutes).

Distribution et effets des innervations sympathique et parasympathique

La plupart des organes reçoivent une innervation sympathique et parasympathique (voir figure 8.2), mais certains seulement l'une des deux ; en particulier, certains territoires vasculaires (peau, muscles striés) et les organes cutanés (glandes sudoripares et muscles horripilateurs) n'ont qu'une innervation sympathique.

Sympathique et parasympathique ont des actions en général opposées à l'échelle cellulaire, mais complémentaires à l'échelle de l'organe, de ses fonctions et, bien sûr, de l'organisme entier (voir plus loin). Il y a interactions entre les deux systèmes à tous les niveaux du système nerveux, depuis le cortex jusqu'aux terminaisons périphériques et aux récepteurs de l'organe cible.

Le tableau 8.1 indique les principaux effets des innervations sympathiques et parasympathiques.

Quelques exemples de ces effets, leurs rôles et leurs contrôles neurophysiologiques sont détaillés ci-dessous et leurs rapports avec la clinique mentionnés.

Cœur

Parasympathique cardiaque (branches cardiaques du nerf X)

Le parasympathique cardiaque diminue la fréquence cardiaque. Il exerce une activité tonique permanente au repos. Il contribue à la variabilité normale de la fréquence cardiaque, et a un effet anti-arythmisant et protecteur sur le cœur.

Son inhibition accompagne tout effort ; elle permet l'élévation de la fréquence cardiaque en moins d'une seconde ; elle est l'adaptation cardiovasculaire la plus rapide, la toute première servant l'effort.

Il est excité par :

- les barorécepteurs artériels : leur décharge – tonique au repos, et ses augmentations lorsque la pression artérielle (PA) augmente – provoque la réponse parasympathique *baroréflexe* qui tend à diminuer le débit cardiaque et la PA. Mais l'importance de cette réponse parasympathique à une décharge donnée des barorécepteurs dépend de la régulation centrale du baroréflexe, qui en règle le seuil et le gain selon la situation physiologique. Ainsi, à l'effort, il

Tableau 8.1 **Effets des activités nerveuses sympathique et parasympathique.**

Organe/effecteurs	Sympathique	Effets	Parasympathique	Effets
	Récepteurs		Nerfs	
Œil				
Muscle radial de l'iris	α	Contracte (mydriase)		
Muscle sphincter de l'iris			III	Contracte (myosis)
Muscle ciliaire	β	Relâche (vision de loin)		Contracte (vision de près)
Muscle lisse des paupières	α	Augmente le tonus (ouvre l'œil)		
Glandes céphaliques				
Lacrymales, nasopharyngées	α	Inhibe les sécrétions	VII	Sécrétion
Salivaires	α	Sécrétion épaisse	VII, IX	Sécrétion aqueuse +++
	β	Sécrétion d'amylase		
Cœur				
Tissu nodal	β_1	↑ fréquence et vitesse de conduction	X	Abaisse la fréquence
Myocarde	β_1	↑ contractilité, automaticité, vitesse de conduction	X	Abaisse la contractilité
Vaisseaux coronaires	β_2	Dilatation	X	Dilatation
Bronches				
Muscles lisses	β_2	Relâche (dilate les bronches)	X	Contracte
Glandes		Inhibe la sécrétion	X	Stimule la sécrétion
Vaisseaux				
Muscles striés	α, β_2	Contracte (NA sur α) ; dilate (A sur β)		
Viscères abdominaux	α	Contracte	X	Dilate
Reins	α	Contracte		
Peau	α	Contracte	VII, IX	Dilate (région céphalique)
	?	Dilate (neurones cholinergiques)		
Reins : rénine	β_2	Stimule la sécrétion		

Rate : capsule	α	Contraction, libère des globules rouges		
Cellules sanguines : plaquettes	α_2	↑ agrégation		
Pancréas				
Glucagon	α	Stimule la sécrétion		
Insuline	α, β	Inhibe la sécrétion	X	Stimule la sécrétion
Exocrine			X	Stimule les sécrétions
Foie, muscles				
Glycogène	α, β_2	↑ utilisation (lyse)		↑ réserves (synthèse glycogène)
Glucose		↑ utilisation (néogenèse)		
Adipocytes, acides gras	α, β_1	↑ utilisation (lipolyse)		↑ réserves (lipogenèse)
Tractus digestif				
Muscles péristaltisme/transit	β_2	Relâche/inhibe	X	Active le transit
Muscles circ./sphincters		Contracte	X	Relâche
Sécrétions		Inhibe	X	Stimule les sécrétions
Vésicule biliaire		Relâche	X	Contraction, évacuation
Côlon, rectum	β	Relâche/inhibe	PSS	Contraction, évacuation
Vessie				
Détrusor	β	Inhibe	PSS	Contraction, évacuation
Sphincters	α	Contracte	PSS	Relâche
Utérus				
Selon hormones	β_2	Inhibe		
Et la gravidité	α_1	Contracte		
Organes sexuels				
Glandes, muscle lisse, canaux	α	Sécrétions, éjaculation +	PSS	Stimule les sécrétions
Organes érectiles			PSS	Érection + (vasodilatation)
Peau				
Glandes sudoripares	M	Sécrétion (neurones cholinergiques)		
Muscles horripilateurs	α	Contraction		
Organes lymphoïdes : réponses immunitaires		Stimule		Participe aux défenses locales
Épiphyse	β	Synthèse de la mélatonine		

A : adrénaline ; M : muscarinique ; PSS : parasympathique sacré ; ↑ : augmente.

est nécessaire que la PA s'élève, et la réponse baroréflexe n'apparaîtra qu'à partir d'une valeur de PA – et donc d'intensité de décharge des barorécepteurs – plus élevée qu'au repos ;

- la stimulation de certains récepteurs cutanés de la face : récepteurs au froid et mécanorécepteurs ; leurs afférences activent le réflexe de plongée, réflexe de conservation d'O_2 et l'un des plus puissants stimulus de bradycardie ; le réflexe trigémino-cardiaque peut entraîner une perte de connaissance par bradycardie jusqu'à l'asystolie ;
- des afférences d'origine corticale : certaines émotions entraînent une bradycardie contribuant à l'hypotension jusqu'à perte de connaissance (« malaise vagal »).

Sympathique cardiaque

Le sympathique cardiaque augmente la contractilité cardiaque et la fréquence des battements (NA sur récepteurs β_1), avec pour effet d'augmenter le débit cardiaque et la PA.

Il est excité par :

- la baisse de décharge des barorécepteurs artériels, traduisant une baisse de PA : la réponse baroréflexe du sympathique cardiaque tend à s'opposer à la baisse de PA ;
- les afférences corticales associées à tout effort physique ou mental, ou stress émotionnel ;
- les commandes corticales et diencéphaliques associées à toute activité musculaire ;
- les afférences des métabo- et mécanorécepteurs musculaires (groupes III et IV).

Vasomotricité

Le SNA permet la régulation centrale rapide de la vasomotricité. Le sympathique vasomoteur en est l'agent principal dans deux fonctions majeures : le maintien d'une PA appropriée et la thermorégulation.

Certains territoires vasculaires (céphaliques, viscères abdominaux, organes génitaux) ont de plus une innervation parasympathique, d'effet vasodilatateur, qui sert le fonctionnement spécifique de ces organes.

Sympathique noradrénergique vasoconstricteur et maintien de la pression artérielle

Le sympathique vasoconstricteur noradrénergique innerve tous les vaisseaux de l'organisme. Il présente une activité tonique permanente, d'origine supraspinale, et qui a un rôle constant dans le maintien de la PA. Les différentes commandes centrales réflexes et descendantes augmentent (d'où vasoconstriction) ou inhibent (d'où vasodilatation) cette activité tonique, et contrôlent chaque territoire vasculaire de façon différenciée.

Le sympathique agit également sur la vasomotricité par l'activation du système rénine-angiotensine, dont les effets vasoconstricteurs sont plus lents et prolongés.

Sympathique vasoconstricteur des muscles striés

Le lit vasculaire des muscles striés est le plus important du corps, d'une grande richesse artériolaire, et sa vasoconstriction est celle capable de fournir la plus forte élévation de résistance vasculaire périphérique (R), et donc de PA (PA = Qc × R). Il contribue donc de façon majeure au maintien de la PA.

Le sympathique vasoconstricteur des muscles striés est excité par :

- les commandes descendantes liées à l'effort (anticipation, et effort actuel) ;
- la baisse de PA signalée par les barorécepteurs artériels et cardiaques.

Son rôle est de maintenir la PA en augmentant la résistance du lit vasculaire strié, en particulier dans les circonstances suivantes :

- *passage à l'orthostatisme :* la vasoconstriction due à l'activation descendante et baroréflexe du sympathique des muscles striés est une composante essentielle de l'adaptation circulatoire des premières minutes. Son défaut (dans les dysautonomies par exemple) entraîne une intolérance à l'orthostatisme (voir plus loin « Tests de la fonction sympathique ») ;
- *lors d'un effort physique intense et recrutant l'ensemble de la musculature*, la vasodilatation par autorégulations locales a la capacité d'augmenter le débit sanguin musculaire jusqu'à des valeurs dépassant les possibilités de la pompe cardiaque. Le sympathique vasomoteur des muscles striés limite cette vasodilatation en fonction des possibilités cardiaques ; l'augmentation (ou le maintien) de la résistance vasculaire qui en résulte maintient une PA suffisante (et évite la syncope). À noter que cette vasoconstriction sympathique ne touche pas les muscles respiratoires ;
- *lors de la digestion* : la vasodilatation du territoire splanchnique abdominal est nécessaire, et favorisée par l'action du parasympathique (nerf X) ; l'activation simultanée du sympathique vasomoteur *des muscles striés* évite l'hypotension ; son défaut (chez certains sujets âgés par exemple) entraîne des syncopes postprandiales ;
- *le réflexe de plongée* (voir plus haut), comporte une vasoconstriction musculaire réflexe intense, associée à celle de la peau et des viscères. La forte élévation de la PA maintient un débit cardiaque suffisant en même temps que la bradycardie réduit la consommation cardiaque d'O_2.

Sympathique vasoconstricteur des viscères abdominaux et pelviens

Ce système est particulièrement activé en cas d'effort intense, et dans la réaction de défense (« *fight or flight* ») qui comporte aussi l'activation sympathique de la sécrétion d'adrénaline. Les viscères abdominaux contiennent au repos une partie notable du volume circulant. La vasoconstriction du territoire splanchnique en expulse la majeure partie, et réduit le débit sanguin des reins, de la rate et du système digestif au profit des muscles actifs et des organes prioritaires (cœur, cerveau) ; il en est de même en cas d'hémorragie par exemple. Parallèlement, le sympathique des muscles lisses de la rate excite leur contraction pour expulser les érythrocytes en dépôt dans la rate.

Clinique

Les lésions spinales hautes qui interrompent le contrôle central d'une grande part du sympathique entraînent des troubles vasomoteurs comportant des perturbations de la PA particulières associant hypotension et hypertension paroxystique du territoire sous-lésionnel (hyperréflexie autonome). Plus la lésion spinale est haute, plus le territoire vasomoteur mal contrôlé est étendu, et plus le retentissement sur la PA est important.

Sympathique vasomoteur cutané

Son rôle et son contrôle sont différents, car ce système sert d'abord la *thermorégulation* (voir plus loin). Mais il peut contribuer aussi au maintien de la PA.

Effets métaboliques du sympathique

L'innervation noradrénergique et la sécrétion hormonale d'adrénaline, activées par l'effort physique ou d'autres stress, produisent des effets métaboliques dans tous les tissus. Ce sont, en particulier :

- la mobilisation du glucose (blocage de la sécrétion d'insuline, augmentation de la production [glycogénolyse] et de l'utilisation du glucose) ; et mobilisation du stock d'acides gras (lipolyse) ;
- l'augmentation du rendement musculaire $\left(\frac{\text{W fourni}}{\dot{V}\,O_2}\right)$ des muscles squelettiques et du myocarde ;
- la déviation du métabolisme vers la production de chaleur, réponse thermorégulatrice au froid.

Sympathique cutané

C'est l'agent de la *thermorégulation*.

La peau reçoit quatre systèmes d'innervation sympathique : 1) vasoconstricteur noradrénergique ; 2) vasodilatateur cholinergique ; 3) cholinergique sudomoteur ; 4) noradrénergique pilo-érecteur.

La chaleur du noyau du corps est transportée par le sang à la peau, site des échanges de chaleur entre le corps et l'environnement. La vasodilatation cutanée augmente ces échanges, la vasoconstriction les réduit, et le contrôle vasomoteur peut faire varier le débit sanguin cutané de 0,3 à 6–8 litres/min.

La température des différentes parties du corps et ses variations sont détectées par des *thermorécepteurs*, superficiels (peau) et profonds (viscères, système nerveux central), et ces informations intégrées dans l'*hypothalamus*. L'hypothalamus émet vers les neurones sympathiques des ensembles de commandes tendant à maintenir stable la température centrale par trois mécanismes : 1) vasomotricité cutanée, 2) sudation, et 3) modification du métabolisme (augmentation ou diminution de la production de chaleur pour une même consommation d'oxygène).

- *Vasomotricité cutanée*. En fonction des besoins thermiques :
  - le sympathique noradrénergique contracte les vaisseaux cutanés. Il exerce une activité tonique, dont les variations suffisent à elles seules à ajuster la température du corps exposé à des températures ambiantes entre 18 et 22 °C (zone de confort thermique). Il est excité par une baisse de température périphérique ou centrale, et inhibé par son élévation. Il réduit le débit sanguin cutané, et par là réduit les pertes de chaleur. La pilo-érection, retenant la chaleur près de la peau, agit dans le même sens ;
  - le sympathique cholinergique dilate les vaisseaux cutanés (action via un transmetteur non identifié). Il est activé par l'augmentation de la température centrale. Il favorise la dissipation de chaleur en produisant une dilatation au-delà de celle atteinte par l'inhibition complète du sympathique vasoconstricteur.
- *Sudation*. Le sympathique sudomoteur active la sécrétion de la sueur :
  - stimulus : élévation de température périphérique ou centrale ;
  - rôle : sécrétion de la sueur. L'évaporation de la sueur est un système essentiel de refroidissement du corps et le seul efficace lorsque la température extérieure dépasse celle du corps.

Le sympathique cutané, vasoconstricteur, sudomoteur et pilo-érecteur est aussi activé par les stress psychiques : il entraîne pâleur (vasoconstriction), « sueur froide » et pilo-érection, réactions qui font partie du réflexe de défense.

Le sympathique cutané peut aussi contribuer au maintien de la PA. En cas de conflit entre les demandes de la thermorégulation et celles du maintien de la PA, ces dernières priment momentanément : malgré une exposition à la chaleur, le sympathique cutané vasoconstricteur sera activé si nécessaire pour maintenir la PA lors de l'orthostatisme prolongé ou de l'effort musculaire.

Motricité oculaire intrinsèque

Le *sympathique oculaire* « ouvre l'œil ».

- Il dilate la pupille (mydriase) par la contraction du muscle radial de l'iris.
- Il est activé par l'obscurité et par le stress (perception de danger, réaction d'attaque, douleur), via des commandes d'origine encéphalique, ou réflexes (réponse à des stimuli nociceptifs). Il est inhibé par le parasympathique oculaire (III).
- Rôle : augmentation du champ visuel périphérique, et de la détection de mouvements dans ce champ.
- Il y a mydriase quand le sympathique oculaire prédomine ; par exemple obscurité, stress, intoxication noradrénergique (cocaïne), ou pathologiquement (paralysie du parasympathique oculaire).
- Il y a myosis lorsque le sympathique oculaire fait défaut.

Clinique

Les neurones préganglionnaires du sympathique oculaire sont situés dans la moelle T1-T2, et les neurones postganglionnaires dans le ganglion cervical supérieur, d'où ils gagnent l'œil. Il en résulte que des lésions à distance de l'œil (périphériques, en quelque point de ce trajet entre la moelle et la partie supérieure du cou ; ou centrales : depuis l'hypothalamus commandant ces neurones sympathiques jusqu'à la moelle T1-T2) peuvent entraîner une paralysie du sympathique oculaire, c'est-à-dire un syndrome de Claude Bernard-Horner, qui comporte myosis (contraction constante de la pupille) et ptosis (hypotonie de la paupière par défaut d'excitation sympathique du muscle de Mueller).

Le *parasympathique oculaire* :

- contracte la pupille (myosis) par activation du muscle sphincter de l'iris ;
- est stimulé par la lumière atteignant les récepteurs rétiniens (réflexe photomoteur : efférences parasympathiques à partir du noyau d'Edinger-Westfall et cheminant avec le nerf III) ;
- est inhibé par le sympathique oculaire ;
- rôle : protège la rétine ; contribue (avec la contraction du muscle ciliaire) à l'accommodation (vision de près).

Il y a myosis quand le parasympathique prédomine : physiologiquement, lors d'illumination (réflexe photomoteur), d'accommodation, de confort, de sommeil ; et pathologiquement, lors d'une paralysie du sympathique à destinée crânienne (syndrome de Claude Bernard-Horner).

Clinique

Dans les comas, on surveille régulièrement le réflexe photomoteur : l'apparition d'une mydriase (diminution ou absence du réflexe photomoteur) indique une paralysie du III, qui signe une atteinte du tronc cérébral (œdème, engagement comprimant le III) et représente une urgence.

Grands rôles du sympathique et du parasympathique dans la vie organique et le comportement

De façon générale, l'*activité sympathique* met l'organisme en état d'alerte plus ou moins prononcé, depuis les modifications accompagnant la fin du sommeil et le réveil, l'éveil (attention), jusqu'à la réponse aux conditions d'épreuves extrêmes. Le sympathique augmente l'acuité sensorielle, le tonus musculaire, les débits cardiaque et respiratoire, les rendements musculaires, l'utilisation des réserves énergétiques et les réponses immunitaires. Ses réponses adaptatives instantanées maintiennent la PA et la température centrale dans une faible marge de variations, favorisant le fonctionnement de l'organisme lors de l'activité courante (orthostatisme), et sa préservation au cours de contraintes (stress) plus intenses (par exemple efforts musculaires intenses, froid, hémorragie) ; et les actions de combat ou de fuite (« *fight and flight* ») dans les situations de risque sont facilitées.

L'*activité parasympathique* favorise la restauration et l'« entretien » de l'organisme (« *rest and digest* »). Elle diminue l'activité cardiaque, favorise les sécrétions, promeut la digestion (sécrétions digestives, motilité faisant progresser le contenu intestinal) et la mise en réserve de molécules énergétiques. Elle permet l'évacuation des urines et des fèces. Dans la fonction sexuelle, elle produit l'érection. L'innervation parasympathique contribue aussi à la vision : le parasympathique oculaire est la voie efférente du réflexe photomoteur (protégeant la rétine) et de l'accommodation (acuité visuelle de près). L'activité parasympathique est indispensable à l'activité de certains viscères, et permet leur contrôle volontaire (vessie).

Un défaut de l'innervation végétative (neuropathies infectieuses, toxiques ou dégénératives) ou de ses commandes centrales (cérébrales ou médullaires) n'est pas fatal (autorégulations efficaces, partielle autonomie des viscères), mais fragilise très gravement l'organisme.

Explorations fonctionnelles du SNA

La clinique dispose de tests non invasifs permettant d'explorer différentes parties du SNA. Les plus employés portent sur le SNA cardiovasculaire et le sympathique cutané sudomoteur.

Tests du SNA cardiovasculaire

Ces tests reposent sur les mesures de la fréquence cardiaque (FC) et de la PA, enregistrées de façon continue. La FC est obtenue par l'électrocardiogramme (ECG), la PA par photopléthysmographie au doigt. L'analyse de l'ECG permet de mesurer : 1) la FC moyenne ; 2) la durée de chaque intervalle R-R (intervalle entre deux complexes QRS consécutifs) ou la fréquence instantanée (FC_i = 1/R-R). La mesure, battement par battement, des différences de durée des intervalles R-R consécutifs permet d'évaluer la variabilité de la FC. Celle-ci est liée à l'activité cardiovagale, dont chaque fluctuation modifie la FC dès l'intervalle R-R même où elle survient.

Tests de la fonction parasympathique cardiaque ou « cardiovagale »

Au repos, dans les premières secondes d'un effort, et les premières suivant l'arrêt de l'effort, les variations de la FC sinusale dépendent de la seule activité parasympathique, et servent d'indicateur de celle-ci. Les tests mesurent les variations de FC dues soit à sa variabilité, soit aux variations baroréflexes du tonus vagal.

Variabilité de la fréquence cardiaque avec la respiration ample

La commande inspiratoire centrale inhibe le parasympathique cardiaque : la FC augmente avec l'inspiration et diminue avec l'expiration. C'est ce qu'on appelle l'arythmie sinusale respiratoire. Elle est d'autant plus marquée que la respiration est ample et lente, et la position allongée. Le sujet au repos respire à six cycles/minute. Les intervalles R-R consécutifs sont mesurés sur une séquence de 6 cycles respiratoires (figure 8.4). La variabilité de la FC (ou HRV, pour *heart rate variability*) est quantifiée par différents calculs. Le plus simple est la différence |E-I| entre les moyennes des FC maximale et minimale observées en inspiration (I) et en expiration (E). Les valeurs normales d'|E-I| sont de l'ordre de > 15 bpm/min chez les sujets de 10 à 40 ans, décroissant avec l'âge (> 7 bpm entre 61 et 70 ans). La diminution de la HRV indique une atteinte de la fonction parasympathique cardiaque (figure 8.4). La HRV est aussi un élément pronostique important pour la stratification du risque d'accident cardiaque grave. Analysée dans le domaine spectral, en conditions de respiration spontanée sur 24 heures, elle montre un pic de plus haute fréquence (HF : > 0,15 Hz), lié aux variations de la FC avec la respiration, et servant aussi d'index de la fonction cardiovagale.

Manœuvre de Valsalva

Le sujet est installé en décubitus dorsal, et il lui est demandé d'expirer par la bouche, durant 15 s contre une pression de 40 mmHg (figure 8.5). Cet effort, en augmentant les pressions intrathoracique et abdominale, diminue le retour

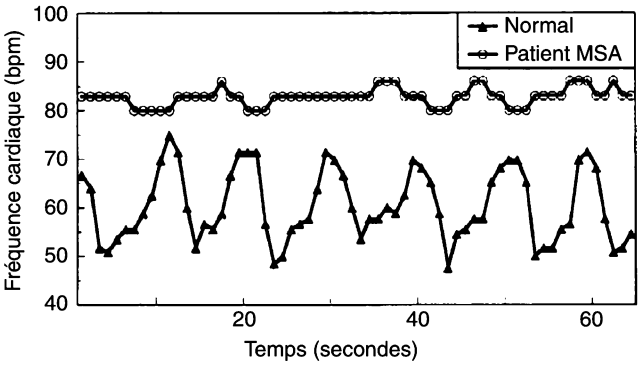


Figure 8.4 Test de variabilité de la fréquence cardiaque avec la respiration. FC enregistrée durant une respiration à 6 cycles/minute, chez un sujet contrôle normal (triangles pleins) et un homme de 53 ans atteint de MSA (cercles vides). Différence entre FC maximales et minimales de 20 bpm chez le sujet normal, et 4 bpm chez le patient atteint de MSA. *Source : J.M. Ravits, Autonomic nervous system testing, AAEM Minimonograph # 48, Muscle & Nerve August 1997, p. 919–937, figure 1.*

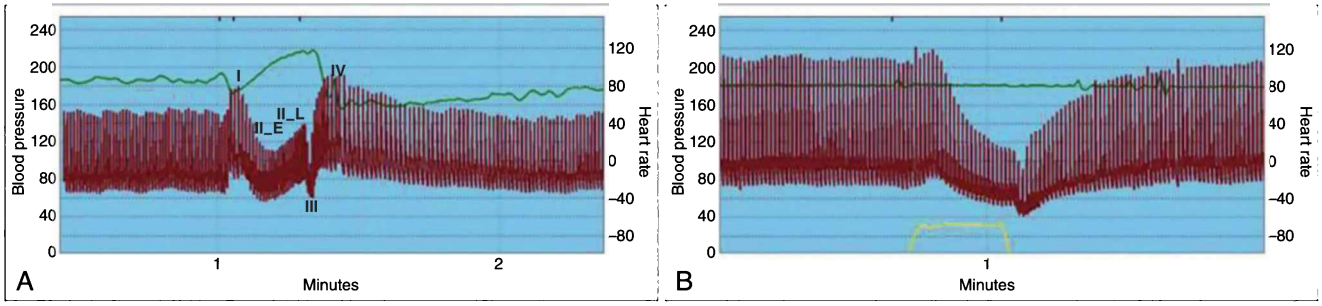


Figure 8.5 Manœuvre de Valsalva. Fréquence cardiaque (en vert) et pression artérielle (en rouge) au cours de la manœuvre de Valsalva chez un sujet normal (**A**) et un patient ayant une neuropathie diabétique lésant le SNA (**B**). Période d'expiration contre résistance marquée par l'intervalle entre les premier et dernier tirets noirs en haut du cadre, et la pression d'expiration en bas (tracé jaune en B). Phases I, II précoce (II E) et tardive (II L), III et IV de la réponse indiquée en A. Détails dans le texte. Abscisse : temps (minutes) ; ordonnées : gauche : pression artérielle ; droite : fréquence cardiaque (bpm). *Source : Autonomic Function Tests : Some Clinical Applications, P. A. Low, V.A. Tomalia, Ki-Jong Park, J Clin Neurol 2013 Jan ; 9(1) : 1–8, doi : 10.3988/jcn.2013.9.1.1, figure 1.*

veineux et, par là, le volume d'éjection systolique (VES) et la PA (phase II précoce, tracé descendant de la PA ; figure 8.5A). La réponse normale, baroréflexe compensatrice, comporte une augmentation immédiate (délai ≤ 1 seconde) de la FC par inhibition de l'activité cardiovagale, et une vasoconstriction (délai d'environ 4 secondes) par augmentation de l'activité du sympathique vasoconstricteur, faisant remonter la PA vers sa valeur initiale (phase II tardive). À l'arrêt de l'effort (phase III), le retour veineux brusquement restauré augmente la PA (phase IV), d'où un nouvel ajustement baroréflexe : la FC diminue instantanément par libération réflexe du tonus vagal ; la PA, elle, montre d'abord un « *overshoot* », par addition du retour veineux restauré à la vasoconstriction précédente, le relâchement des fibres musculaires lisses nécessitant un délai de plusieurs secondes après la baisse réflexe des influx sympathiques vasoconstricteurs. La fonction cardiovagale est appréciée par le « rapport de Valsalva », de la FC la plus élevée durant la manœuvre à la FC la plus basse observée dans les 20 secondes suivant l'arrêt de la manœuvre ; il reflète la « capacité de freination de la FC » par le parasympathique cardiaque. Sa valeur varie avec l'âge ; la normale est d'environ 1,5, et < 1,1 est considéré comme toujours pathologique. L'atteinte du parasympathique cardiaque atténue ou supprime les variations de la FC au cours de la manœuvre (figure 8.5B).

Tests de la fonction sympathique noradrénergique vasomotrice

Manœuvre de Valsalva

La manœuvre est décrite ci-dessus. Les éléments retenus pour apprécier la fonction sympathique vasomotrice sont : la remontée de la PA en phase II (son délai : normale < 7 secondes après le début de la phase II) et la valeur de PA atteinte (normale ≥ valeur prémanœuvre) ; et l'*overshoot* à l'arrêt de l'effort. Son absence signe le défaut de vasoconstriction réflexe, et donc une anomalie du système sympathique vasoconstricteur noradrénergique (voir figure 8.5B).

Épreuve d'inclinaison passive (*head up tilt test* [HUT])

Le sujet est installé en décubitus dorsal sur une table basculante ; la FC et la PA sont enregistrées de façon continue, à l'horizontale puis la table étant inclinée à 70° (figure 8.6). L'inclinaison, comme l'orthostatisme actif, entraîne le déplacement d'une partie du volume circulant vers l'abdomen et les membres inférieurs, et une réduction du VES et du débit cardiaque tendant à diminuer la PA. La réponse normale (figure 8.6A) est : une augmentation modérée de la FC (10–30 bpm, et FC devant rester < 120 bpm), une baisse minime de la PA systolique (< 10 mmHg) et une augmentation minime de la PA diastolique (environ 10 mmHg). Le facteur essentiel de maintien de la PA est la vasoconstriction commandée par le sympathique noradrénergique vasomoteur dans les muscles striés et les viscères abdominaux. Les ajustements cardiovasculaires des trois premières minutes sont d'origine exclusivement nerveuse (le système rénine-angiotensine y contribue lorsque l'orthostatisme se prolonge au-delà de 5 minutes). Le test permet de diagnostiquer une hypotension orthostatique, définie chez les sujets normotendus comme l'apparition d'une baisse de la PA systolique > 20 mmHg ou diastolique > 10 mmHg dans les 3 minutes suivant la verticalisation. Le test permet aussi de préciser les mécanismes de certaines intolérances à l'orthostatisme ; en particulier : la baisse immédiate et persistante de la PA, et sans augmentation de FC, signe une atteinte neurogène touchant le sympathique noradrénergique cardiaque et vasculaire (figure 8.6B).

Mesure des catécholamines plasmatiques

La NA plasmatique provient en quasi-totalité de la sécrétion des nerfs sympathiques noradrénergiques. Elle est d'abord mesurée chez le sujet en position allongée, puis après quelques minutes d'orthostatisme. La concentration de NA plasmatique mesurée en décubitus doit doubler à l'orthostatisme. Lors de dysautonomies avec atteinte généralisée des neurones sympathiques postganglionnaires, la NA plasmatique est diminuée en permanence ; lors d'une atteinte prédominant sur les neurones préganglionnaires, comme dans l'atrophie multisystématisée (*multiple system atrophy* [MSA]), la NA plasmatique est normale en décubitus (les neurones postganglionnaires sont intacts), mais n'augmente pas à l'orthostatisme.

Scintigraphie cardiaque au [^{123}I] MIBG

L'innervation noradrénergique du cœur est remarquablement dense et le recaptage in situ de la NA par le NAT (*noradrenaline transporter*) spécialement élevé. La ^{123}I-métaiodobenzylguanidine (MIBG), analogue radiomarqué de la NA,

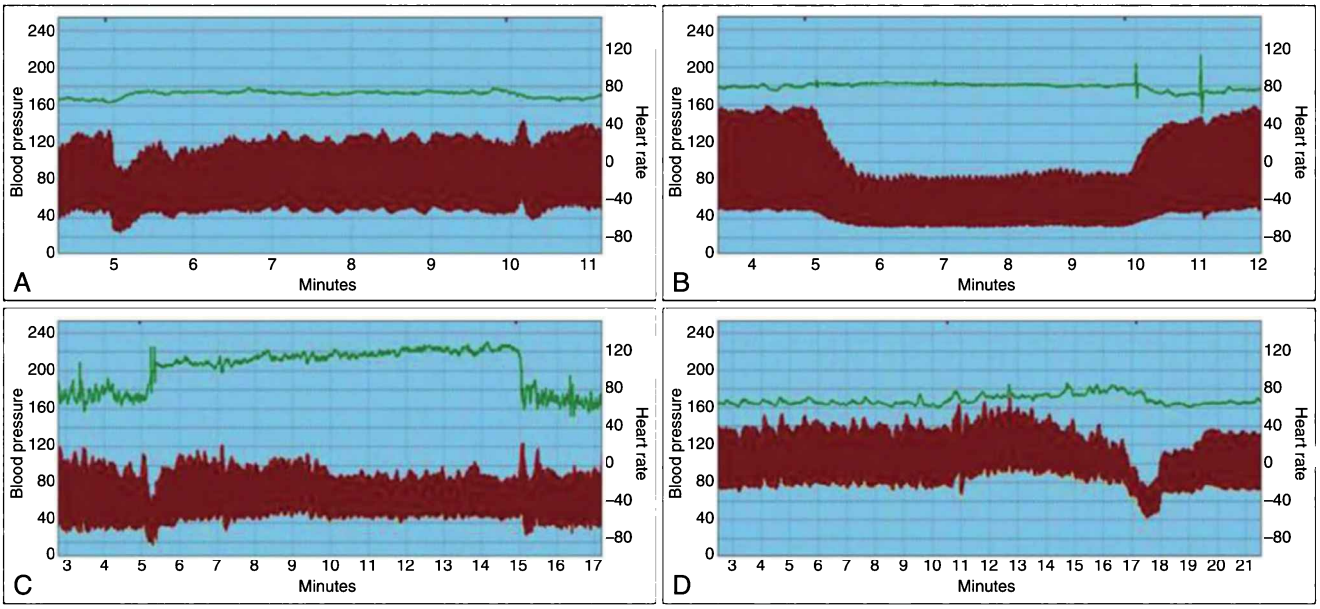


Figure 8.6 Réponses au test d'inclinaison passive (*head up tilt* [HUT]). Normale (**A**); hypotension orthostatique neurogène (nHO) (**B**), syndrome de tachycardie posturale (PoTS) (**C**) et syncope (**D**). Détails dans le texte. Début et fin de la position inclinée indiqués par les marques noires en haut de chaque cadre. Abscisse et ordonnées : voir figure 8.5. *Source : Autonomic Function Tests : Some Clinical Applications, P. A. Low, V.A. Tomalia, Ki-Jong Park, J Clin Neurol 2013 Jan; 9(1) : 1–8, doi : 10.3988/jcn.2013.9.1.1, figure 2.*

est comme elle captée et transportée par le NAT dans les terminaisons des neurones postganglionnaires adrénergiques. La diminution de la fixation cardiaque de MIBG observée à la scintigraphie indique un défaut de fonction des terminaisons postganglionnaires noradrénergiques cardiaques. Ce test a une importance toute particulière dans le domaine du diagnostic des maladies à alpha-synucléines. Les atteintes infracliniques du SNA y sont très précoces, et l'atteinte cardiaque spécifiquement associée aux maladies à corps de Lewy, à la maladie de Parkinson en particulier.

Explorations du SNA sudomoteur

Test de réflexe d'axone sudomoteur ou QSART (*quantitative sudomotor axon reflex*)

Le QSART teste l'intégrité des neurones sudomoteurs postganglionnaires. L'application iontophorétique d'ACh sur la peau excite des terminaisons axonales sudomotrices, d'où les influx se propagent antidromiquement jusqu'à un branchement d'axone, et gagnent orthodromiquement d'autres branches terminales (réflexe d'axone), y provoquant la libération naturelle d'ACh, excitant les récepteurs muscariniques des glandes sudoripares. Une capsule multicompartiments appliquée sur la peau permet l'iontophorèse, et la mesure de la sécrétion de sueur. Le test est effectué sur quatre zones cutanées : avant-bras, jambe proximale et distale, et au dos du pied.

Test de sudation thermorégulatrice

La sudation y est provoquée par une exposition à la chaleur qui stimule la réponse thermorégulatrice de sudation. L'ensemble des voies sympathiques thermorégulatrices de la réponse au chaud est donc testé. Le sujet dévêtu est allongé, une substance contenant un indicateur appliqué sur toute la surface du corps exposée, et la température ambiante élevée

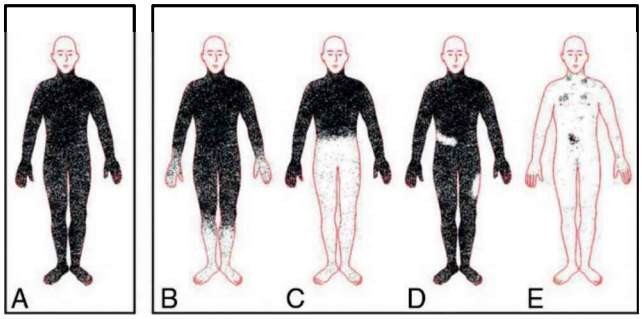


Figure 8.7 Test de sudation thermorégulatrice. A. Réponse normale : sudation de toute la surface du corps, d'intensité variable. **B.** Neuropathie autonome longueur-dépendante chez un patient diabétique. **C.** Myélopathie T9. **D.** Lésions focales de la racine T10 droite et du nerf fémorocutané gauche. **E.** Anhidrose complète par atteinte dysautonomique diffuse dans un cas de PAF (*pure autonomic failure*). *Source : Ben M.W. Illigens et Christopher H. Gibbons, Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res 2009; 19(2) : 79–87.*

(45 à 50 °C) pour augmenter la température centrale à 38 °C. La sudation est marquée par le changement de couleur de l'indicateur. La distribution de l'anhidrose est notée et son étendue quantifiée en pourcentage de la surface exposée (voir figure 8.7). L'anhidrose distale « en gants et chaussettes » est typique des neuropathies autonomes longueur-dépendantes du diabète, de l'amylose, et aussi de la maladie de Parkinson ; l'anhidrose largement étendue de la MSA peut être d'origine centrale seule (le QSART est normal) ; l'anhidrose chronique idiopathique et celle de la dysautonomie progressive isolée (*pure autonomic failure* [PAF]) sont complètes (figure 8.7B, E). Ces tests peuvent détecter des signes précoces de neuropathie, et la quantification aide à en surveiller l'évolution (surveillance de patients diabétiques).

Partie 3

Systèmes sensoriels

PLAN DE LA PARTIE

9 La somesthésie 89
10 La douleur – la nociception 103
11 Le système auditif 131
12 Le système vestibulaire 145
13 Le système visuel 153
14 Le système gustatif 179
15 Le système olfactif 185

This page intentionally left blank

Chapitre 9

La somesthésie

Jean-Claude Willer (révision du texte de François Boureau)

PLAN DU CHAPITRE

Généralités 89
Définitions 89
Récepteurs 90
Nerf périphérique 92
Étage médullaire 93
Voies ascendantes 93
Système thalamocortical 95
Examen clinique de la sensibilité 96
Explorations fonctionnelles 99

Généralités

Un organisme vivant est en perpétuel échange avec son environnement dont il reçoit de nombreuses informations sensorielles. On distingue cinq principales modalités sensorielles (Aristote) : la vision, l'audition, le goût, l'odorat et le toucher. Il faut y ajouter d'autres modalités, en particulier proprioceptives et intéroceptives, qui renseignent sur l'équilibre, la tension musculaire, les positions articulaires et le milieu intérieur (pH, O_2, glucose, etc.). Toutes les informations sensitives ne donnent pas obligatoirement lieu à des perceptions conscientes. Elles interviennent dans des régulations réflexes plus ou moins complexes.

Tous les organes sensoriels sont organisés selon un même schéma :

- un récepteur sensoriel, sensible à une certaine forme d'énergie (le stimulus), assure sa transformation en signaux nerveux (transduction) ;
- des voies afférentes transmettent l'information, sous la forme de potentiels d'action, vers des centres nerveux ;
- des structures centrales sont responsables de la perception.

Définitions

Selon la définition de l'*Encyclopédie Universalis*, le terme de « sensibilité somesthésique » désigne les sensations conscientes, éveillées par la stimulation des tissus du corps. Elles sont provoquées par l'excitation de terminaisons nerveuses réceptrices de types variés, localisées dans le revêtement cutané et divers tissus plus profondément situés : conjonctif, viscéral, capsules et ligaments articulaires. Ces récepteurs sont sensibles à un certain nombre de stimulants spécifiques : mécanique, thermique, douloureux. On distinguera donc au sein de la somesthésie les sensibilités tactile, thermique et douloureuse, ainsi que la kinesthésie consciente, qui provient des articulations et fournit au sujet des indications sur les positions et les déplacements des différents segments corporels dans l'espace.

La sensibilité douloureuse sera examinée par ailleurs ; on ne considérera ici que les autres modalités sensorielles, et plus particulièrement la sensibilité tactile.

On reconnaît donc les modalités principales suivantes :

- la sensibilité tactile ;
- la sensibilité proprioceptive.

En fait, plusieurs sous-modalités peuvent être distinguées :

- sensibilités tactile, superficielle (cutanée) et profonde ;
- tacts grossier et fin (tact grossier pour la détection de la position d'une stimulation sans déplacement, tact fin pour la reconnaissance de la taille, de la forme d'un objet) ;
- sensibilités proprioceptives statique et dynamique (statique pour la prise de conscience de la position d'un membre ; dynamique – ou kinesthésie – pour la prise de conscience du mouvement d'un membre).

Si l'on considère la provenance des informations traitées, on note que la somesthésie concerne trois types de sensibilité :

- extéroceptive (sensibilité aux stimulations extérieures) ;
- proprioceptive (position et mouvement du corps) ;
- intéroceptive (sensibilité interne, viscérale).

Perception

Chez l'animal, une stimulation peut avoir pour effet de provoquer une réponse comportementale observable. Chez l'homme, on sait, par introspection, qu'une réponse comportementale n'est pas obligatoire, mais que l'on peut se faire une représentation interne, consciente du stimulus. Ce processus correspond à la sensation ou perception.

Le sens commun conçoit la perception comme une réplique exacte et précise du stimulus (par analogie à un système photographique). En fait, la perception est une reconstruction des différentes caractéristiques du stimulus par le système nerveux périphérique et central.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les grandeurs décodées sont :
- la qualité (grâce à un codage par des voies spécifiques et une reconnaissance des caractéristiques spatiotemporelles des messages) ;
- l'intensité (grâce à une analyse de la fréquence des potentiels d'action proportionnelle à l'intensité du stimulus) ;
- la localisation du stimulus (grâce à l'organisation somatotopique des voies sensitives – la somatotopie est la représentation centrale point par point du corps).

Psychophysique

La psychophysique est la discipline qui étudie les relations entre les aspects physiques du stimulus et l'intensité de la sensation perçue. Différents paramètres sont utilisés pour étudier ces relations :
- le seuil de sensation est défini comme l'intensité déterminant 50 % de réponses positives ;
- la fonction mathématique exprimant la relation entre l'intensité du stimulus et l'intensité de la sensation correspond mieux à une fonction de puissance (Stevens) qu'à une fonction logarithmique (Weber Fechner). Signalons dès maintenant qu'une fonction de puissance caractérise également les relations entre l'intensité du stimulus, l'amplitude du potentiel générateur et la fréquence de décharge des neurones afférents.

La discrimination spatiale s'étudie en mesurant la distance minimale entre deux points perçus comme séparés. Cette distance varie considérablement selon les zones du corps ; elle est par exemple de 2 mm pour la pulpe d'un doigt, de 30 mm sur un bras et de 70 mm dans le dos.

Des études psychophysiques ont également montré que la sensibilité de la peau n'est pas uniforme, qu'elle est ponctuée (comme une mosaïque) de points de la peau qui ont un seuil bas au tact, d'autres au froid, d'autres au chaud. Ces travaux suggèrent la présence de récepteurs spécifiques.

Récepteurs

Le récepteur est la terminaison sensorielle qui va assurer la transduction, c'est-à-dire la transformation d'une énergie (physique, chimique ou thermique) en messages nerveux.

Transduction

La transduction est la première étape de détection d'un signal assuré par le récepteur. Pour un stimulus mécanique, la séquence des événements est la suivante : déformation membranaire, ouverture des canaux ioniques, entrée de Na^+, dépolarisation locale (potentiel récepteur), potentiel d'action propagé (figure 9.1).

Codage de l'intensité

À l'échelon d'un neurone, les enregistrements électrophysiologiques permettent d'observer une relation de type fonction de puissance reliant :
- intensité du stimulus et amplitude du potentiel générateur ;
- intensité du stimulus et fréquence de décharge des potentiels d'action.

À l'échelon d'une population de neurones, on observe également, pour des intensités de stimulation croissante, un recrutement croissant d'un plus grand nombre de neurones.

Codage de la qualité

Le codage de la qualité peut se faire selon deux mécanismes dont l'importance réciproque a longtemps fait l'objet de controverses :
- théorie spécifiste du récepteur : un récepteur particulier ne répond qu'à un seul type de stimulus ;
- théorie non spécifiste : le *pattern*, c'est-à-dire les caractéristiques spatiotemporelles de la décharge neuronale afférente, permet le codage de la qualité de la stimulation.

De nombreux arguments expérimentaux sont en faveur d'un codage spécifique des messages somesthésiques ; toutefois, on ne peut pas écarter le rôle de la reconnaissance de *patterns* dans le codage de la qualité.

Mécanorécepteurs

Différents récepteurs encapsulés (Pacini, Meissner, Merkel, Ruffini) répondent à des stimulations mécaniques. Ils sont reliés à des fibres afférentes myélinisées de gros diamètre (Aβ). Lorsque le stimulus reste constant, le récepteur peut modifier sa décharge. On parle dans ce cas d'adaptation. Certains mécanorécepteurs ont une adaptation rapide (Pacini et Meissner) et d'autres une adaptation lente

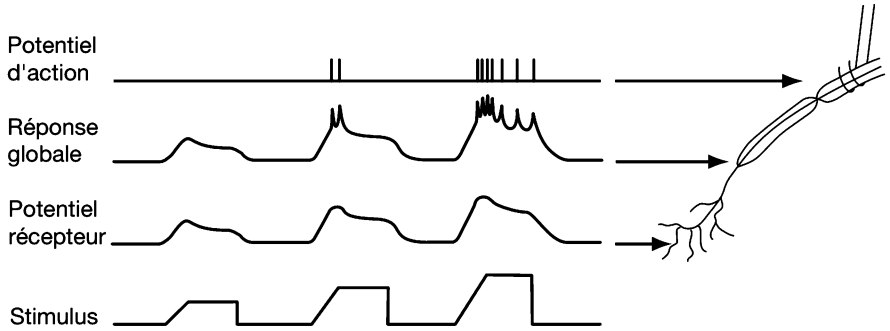


Figure 9.1 Enregistrement à différents niveaux d'une fibre afférente lors de stimulations mécaniques d'intensité croissante. Noter que le potentiel récepteur est un phénomène local, non propagé. À partir d'un certain seuil, on note l'apparition de potentiels d'action qui se propagent et sont observés sur la fibre afférente.

(Merkel et Ruffini) (figure 9.2). L'adaptation contribue à donner une configuration particulière (un *pattern*) pour un stimulus donné. Le décodage permet d'extraire certaines caractéristiques du stimulus. Le corpuscule de Pacini est un mécanorécepteur à adaptation rapide. Dans cet exemple, l'adaptation est une propriété liée à la capsule et non à la membrane neuronale (figure 9.3). Cette propriété en fait un récepteur à la vibration. Sa sensibilité maximale se situe vers 200 à 300 Hz.

Thermorécepteurs

Les thermorécepteurs sont constitués par des terminaisons libres. Les récepteurs au chaud sont reliés à des fibres Aδ et C. Ils répondent pour des stimulations entre 30 et 50 °C. Les récepteurs au froid répondent pour des stimulations entre 40 et 10 °C. Ils sont reliés à des fibres myélinisées de fin diamètre (Aδ) et amyéliniques C. Signalons que les sujets ressentent une sensation paradoxale de froid lorsqu'un stimulus chaud de 45 °C est appliqué au niveau d'un point de froid (figure 9.4). Ce type d'observation est en faveur du codage spécifique de la sensibilité thermique.

Récepteurs articulaires et musculaires

Des mécanorécepteurs se situant au niveau de la peau, des capsules articulaires ou des muscles peuvent indiquer la position d'un membre, la vitesse ou la direction de son déplacement. La contribution de ces récepteurs n'est pas totalement élucidée (figure 9.5).

Les récepteurs articulaires sont sensibles à l'angulation et à la vitesse du déplacement. Ils interviennent surtout pour des angulations extrêmes. Le fait que les malades ayant subi des dénervations articulaires, lors d'interventions chirurgicales de hanche par exemple, continuent à percevoir le mouvement passif relativise leur rôle.

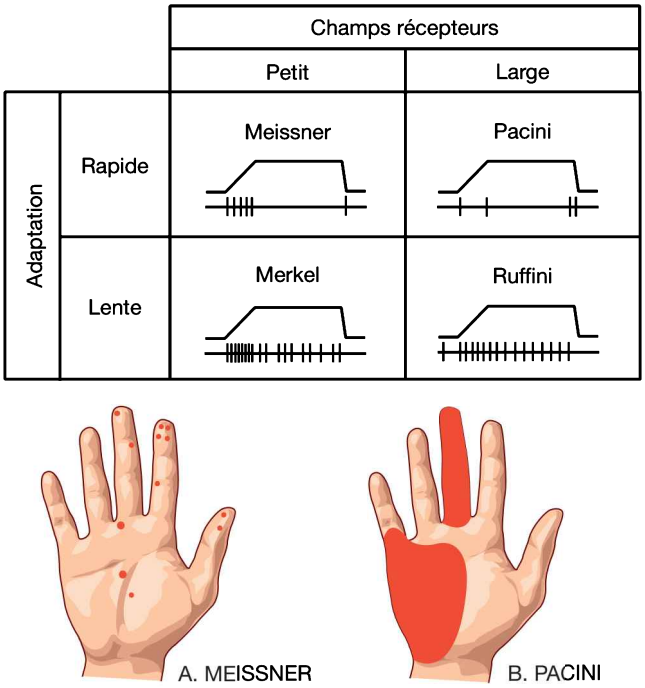


Figure 9.2 Différents mécanorécepteurs chez l'homme. Noter les différences d'adaptation (rapide ou lente) et de taille du champ récepteur (indiqué en rouge). *D'après Vallbo et Johanson; 1984.*

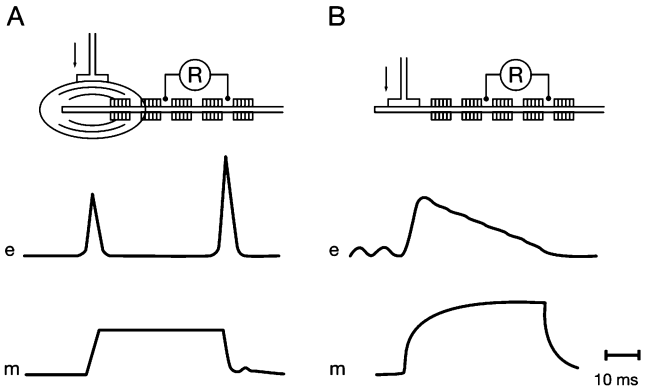


Figure 9.3 Potentiel générateur du corpuscule de Pacini, récepteur à adaptation rapide, sensible à la vibration. A, avant et **B,** après ablation de la capsule constituée par des couches concentriques de tissus conjonctifs entourant la terminaison sensorielle. e : enregistrement du potentiel générateur; m : stimulation mécanique. Noter que la présence de la capsule est responsable d'un effet *ON-OFF*. Après ablation de la capsule, le récepteur répond comme un récepteur à adaptation lente. *D'après Lowenstein et Mendelson; 1965.*

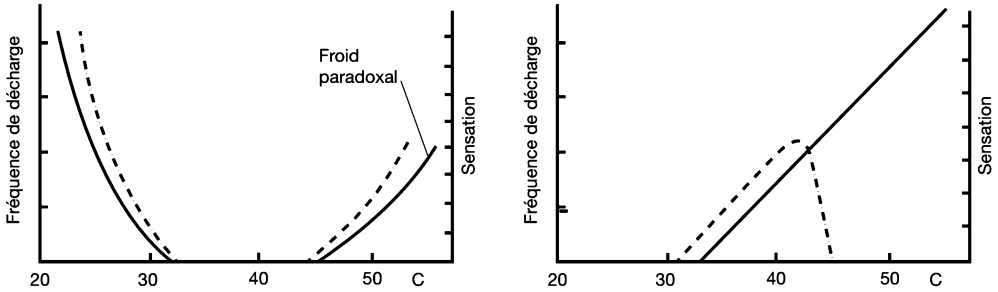


Figure 9.4 Récepteurs au froid et au chaud. À gauche : récepteur au froid. En ordonnée : fréquence de la décharge d'une fibre Aδ chez le singe (pointillé), la sensation décrite chez l'homme (ligne continue); changements de température en abscisse. Une stimulation chaude appliquée au niveau d'un récepteur au froid évoque également une réponse, mais l'homme décrit une sensation de froid. À droite : récepteur au chaud. En ordonnée : fréquence de la décharge d'une fibre C chez le singe (pointillé), la sensation décrite chez l'homme (ligne continue); changements de température en abscisse. Au-delà de 45 °C, la sensation diffère de la fréquence de décharge du fait de l'activation de nocicepteurs thermiques.

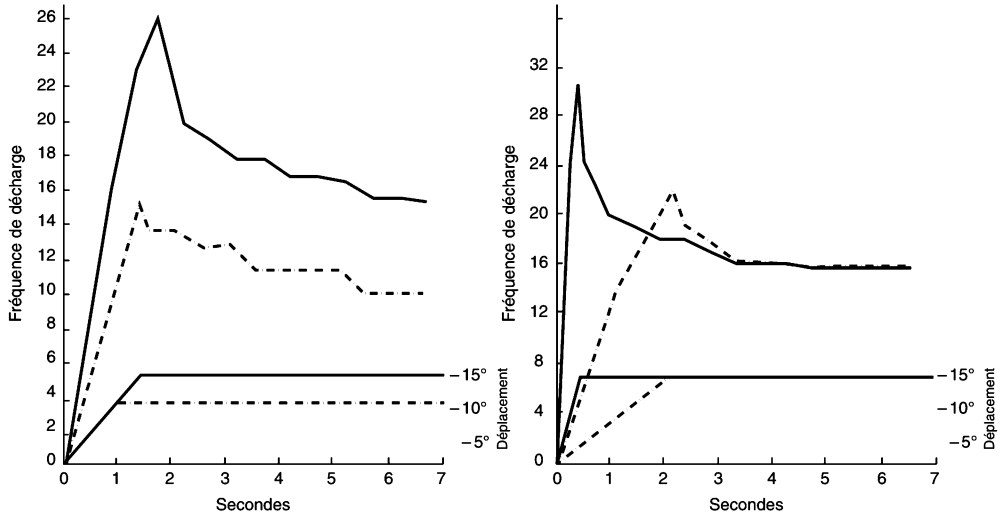


Figure 9.5 Récepteur articulaire du genou du chat. En ordonnée est représentée la fréquence de décharge ; en abscisse le temps. L'étude de la fréquence de décharge est réalisée à gauche à vitesse angulaire constante mais avec deux angulations différentes ; à droite, à deux vitesses angulaires mais avec la même angulation. On note le caractère adaptable du récepteur qui se traduit par la décroissance de la fréquence de décharge qui tend vers un plateau. La comparaison des deux courbes montre que la fréquence de décharge pendant le plateau permet le codage de l'angulation ; la pente de l'installation de la décharge permet le codage de la vitesse angulaire. *D'après Boyd et Roberts.*

Le rôle des afférences musculaires est suggéré par des expériences montrant que l'on peut évoquer une illusion de mouvement par une vibration appliquée sur les tendons musculaires qui excite des récepteurs de Pacini et des fuseaux neuromusculaires.

Nerf périphérique

Champ tronculaire et dermatome

Les fibres afférentes reliées aux récepteurs conduisent les messages nerveux vers la moelle épinière. Elles empruntent les nerfs périphériques pour rejoindre la moelle par les racines dorsales (sensitives).

On appelle :

- *dermatome*, le territoire cutané dont l'innervation sensitive est assurée par des fibres qui empruntent la même racine dorsale ;
- *champ tronculaire*, le territoire cutané dont l'innervation est assurée par un tronc nerveux.

Un même tronc nerveux conduit des fibres provenant de racines différentes. Les territoires des champs tronculaires et des dermatomes sont distincts. Leur connaissance est utile en clinique pour faire le diagnostic topographique d'un trouble sensitif.

Les dermatomes voisins se chevauchent : l'innervation de tout point de la peau est assurée par au moins trois racines sensitives adjacentes. Une conséquence est que la lésion d'une unique racine donne un déficit sensitif qui est compensé par les racines voisines intactes. Dans le cas du champ tronculaire, il n'existe que peu de recouvrement par les champs tronculaires voisins. Cela explique que, lors de la lésion d'un nerf périphérique, le déficit sensitif est beaucoup plus marqué.

Plusieurs méthodes ont permis de dresser la carte des dermatomes chez l'homme :

- l'étude de la topographie des éruptions de zona, affection virale touchant le ganglion rachidien et qui, de ce fait, donne une éruption qui objective la topographie d'un dermatome ;
- la méthode de sensibilité restante qui est l'étude des territoires déficitaires après radicotomie (section neurochirurgicale de racines dorsales réalisée chez l'homme pour le traitement de la douleur ou de la spasticité). Pour isoler les limites d'un dermatome, il convient donc de sectionner au moins trois racines au-dessus ou au-dessous du dermatome à étudier.

Les cartes établies selon ces différentes méthodes ne sont pas tout à fait superposables. Les différences tiennent à des différences dans les méthodes d'étude, mais aussi à des différences interindividuelles, importantes à connaître en clinique. En outre, un dermatome peut être étudié avec plusieurs modalités sensorielles. L'extension du dermatome étudié avec la piqûre, stimulus nociceptif, est plus petite que celui obtenu par le tact, stimulus non nociceptif. Une conséquence clinique est que la piqûre est préférable au tact pour préciser la topographie d'un déficit sensoriel (figure 9.6).

Catégories de fibres périphériques

Les différentes fibres nerveuses périphériques conduisent les messages afférents à des vitesses différentes. La vitesse est proportionnelle au diamètre et à la présence de myéline. Lors d'une stimulation électrique appliquée au niveau d'un tronc nerveux cutané (figure 9.7), on observe que les fibres de plus bas seuil sont les fibres myélinisées les plus grosses (Aβ ou II respectivement selon les classifications d'Erlanger-Gasser ou de Lloyd) ; les fibres de seuil le plus élevé sont les fibres amyéliniques (C ou IV). Pour des intensités croissantes, une stimulation recrute successivement différentes catégories de fibres (tableau 9.1).

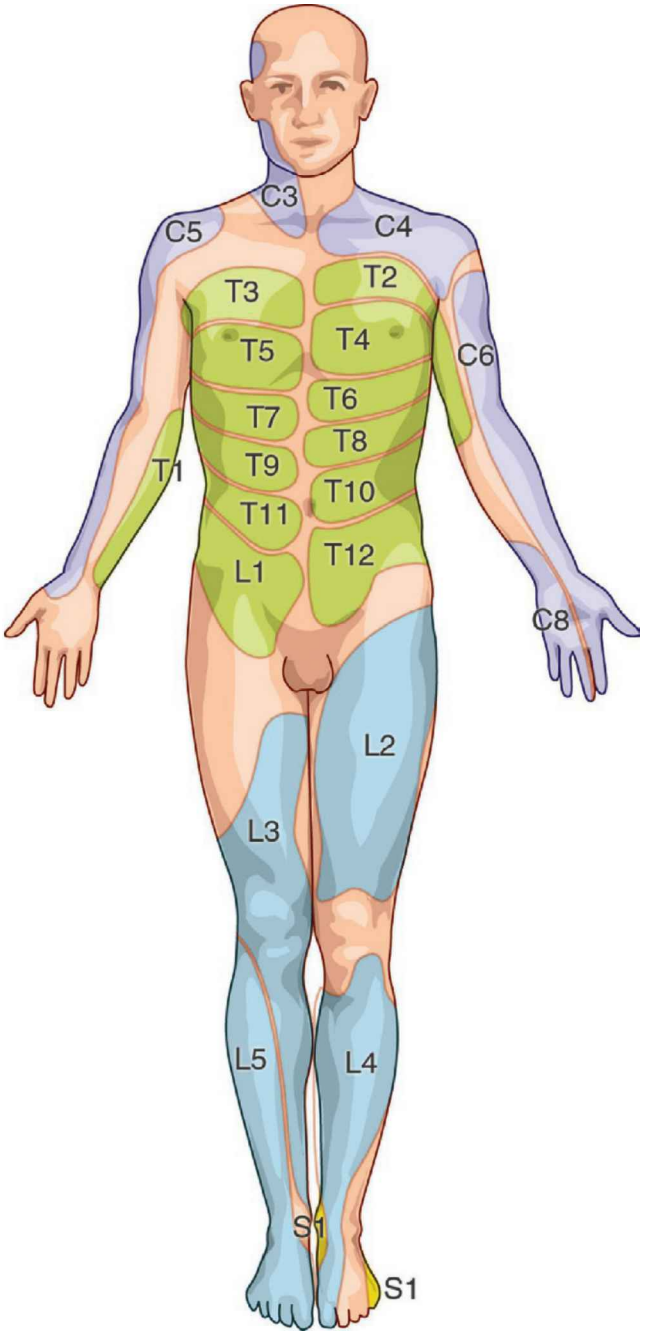


Figure 9.6 Carte des dermatomes établie selon la méthode de la sensibilité restante (selon Foerster). Les dermatomes sont représentés à gauche et à droite. Noter l'importance des recouvrements des divers territoires.

Étage médullaire

Les fibres afférentes gagnent la moelle par la racine dorsale sensitive. Selon leur diamètre, différentes destinations peuvent être distinguées :

- les petites fibres (Aδ et C, impliquées dans la transmission de la douleur et de la température) gagnent le tractus de Lissauer ; elles bifurquent sur deux à trois segments médullaires et se terminent dans la corne dorsale de la moelle ;
- les grosses fibres (Aα, conduisant les messages tactiles et proprioceptifs) gagnent les colonnes dorsales de la moelle, voie ascendante médullaire vers les structures supérieures ; elles détachent une collatérale qui rejoint la corne dorsale de la moelle.

La substance grise de la moelle est divisée en différentes régions ou en différents noyaux ou couches de Rexed qui sont au nombre de dix (figure 9.8). Les informations sensitives arrivent dans la corne dorsale (couches I à VI). Elles font relais avec le neurone de deuxième ordre qui gagne le thalamus. Au niveau médullaire, les afférences déclenchent également des activités réflexes par des connexions avec les noyaux moteurs de la couche X.

Voies ascendantes

La somesthésie offre un exemple de traitement parallèle de l'information sensorielle : une modalité est codée par une voie préférentielle, mais d'autres voies peuvent avoir des fonctions analogues.

Dans le cas de la somesthésie, on décrit des voies empruntant deux systèmes ascendants principaux (figure 9.9) :

- la voie des cordons postérieurs (ou voie lemniscale, car elle va décusser au niveau du lemnisque médian) ;
- la voie antérolatérale (ou voie extralemniscale).

Les informations transmises ont différentes finalités : perception, activation-éveil, contrôle moteur.

Système lemniscal des cordons postérieurs

Le système lemniscal des cordons postérieurs transmet des messages tactiles (vibration) et proprioceptifs. L'information est transmise vers le bulbe par le cordon postérieur homolatéral. Les cordons postérieurs sont principalement constitués par les branches ascendantes des fibres de gros diamètre, qui n'ont pas fait synapse au niveau médullaire. On sait aujourd'hui, contrairement à la notion classique, qu'il existe également 15 % d'axones provenant de neurones d'origine spinale (c'est-à-dire de neurones de deuxième ordre).

Au niveau des voies ascendantes, on observe une organisation somatotopique (membre inférieur en dedans, membre supérieur en dehors) qui se retrouve ensuite à tous les étages de son trajet : noyaux de relais bulbaires, thalamus et cortex.

Au niveau du bulbe, les fibres font relais au niveau des noyaux de Goll et Burdach (*gracilis* et *cuneatus*).

Après relais, les messages gagnent le thalamus controlatéral par le lemnisque médian, puis le cortex pariétal. Le croisement des voies sensitives du système des cordons postérieurs se fait au niveau du lemnisque médian.

Système extralemniscal des cordons antérolatéraux

Ce système transmet la douleur et la température. Il a un rôle mineur pour certaines informations tactiles et proprioceptives. Il a pour origine des cellules de la corne dorsale de la moelle. Les axones décussent au niveau de la moelle pour aller rejoindre le cordon antérolatéral controlatéral.

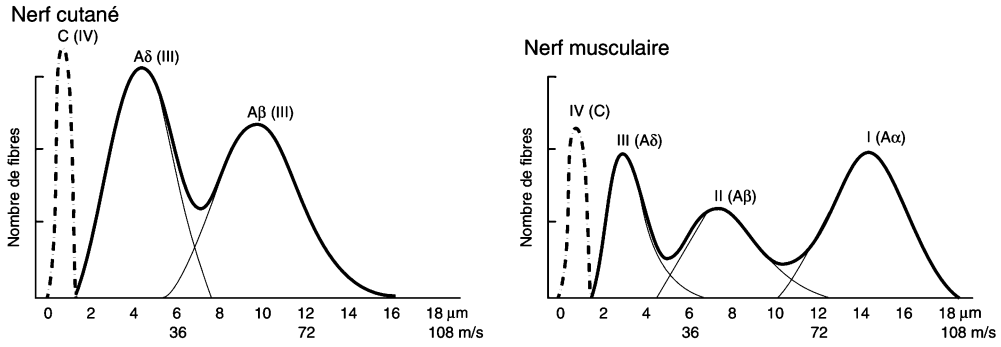


Figure 9.7 Distribution des fibres périphériques dans un nerf cutané et musculaire en fonction du diamètre et de la vitesse de conduction. Noter l'absence de fibre du groupe I (Aα) dans le nerf cutané. *D'après Boyd et Davey; 1968.*

Tableau 9.1 Caractéristiques des différentes catégories de fibres et correspondance selon les classifications utilisées (Lloyd pour le nerf musculaire; Erlanger-Gasser pour le nerf cutané).

Nerf musculaire	Nerf cutané	Myéline	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)
I	–	Oui	13–20	80–120
II	Aβ	Oui	6–12	30–70
III	Aδ	Oui	1–5	5–30
IV	C	Non	0,2–1,5	0,5–2

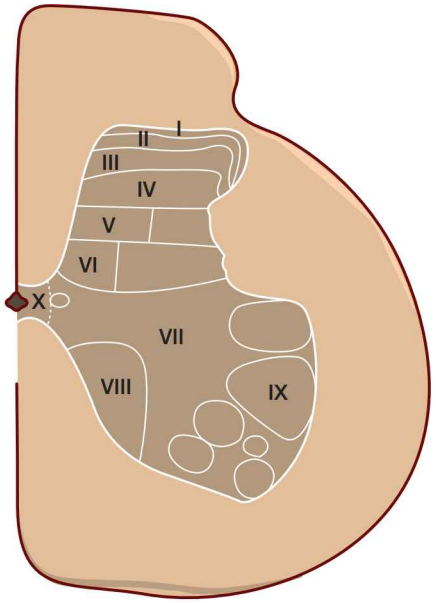


Figure 9.8 Couches de la substance grise médullaire selon Rexed (1952) au niveau du segment médullaire T4 chez le chat.

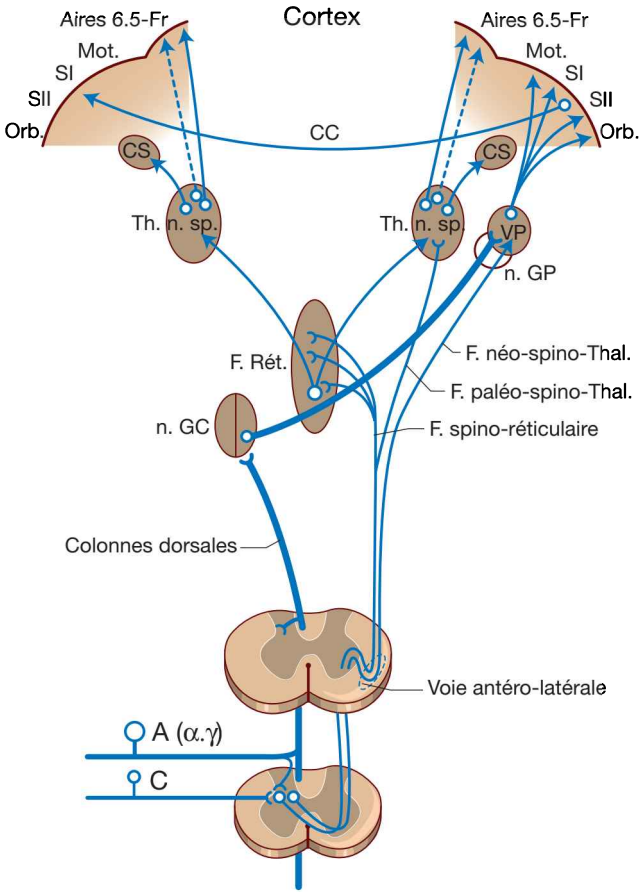


Figure 9.9 Représentation schématique des principales voies somesthésiques ascendantes. CC : corps calleux; CS : corps striés; F. ret. : formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique; Mot : cortex moteur; n.GC : noyaux *gracilis* et *cuneatus* ou des colonnes dorsales; n.GP : noyaux du groupe postérieur; Th.n.sp. : noyaux thalamiques non spécifiques; VP : noyau ventral postérieur du thalamus.

Plusieurs points importants distinguent la voie antéro-latérale de la voie des cordons postérieurs (tableau 9.2) :

- le croisement de voie antérolatérale se fait au niveau médullaire;
- la voie antérolatérale est constituée d'axones dont les corps cellulaires sont situés dans la corne dorsale de la moelle épinière (neurones postsynaptiques);
- les terminaisons se font également au niveau du tronc cérébral;
- on distingue plusieurs grandes voies dans le cordon antérolatéral selon leur site de terminaison :
  - spinothalamique (néospinothalamique) – origine : lame I, douleur rapide transmise à la périphérie par des fibres Aδ;

– spinoréticulaire (paléospinothalamique) – douleur lente, transmise à la périphérie par les fibres C, terminaison dans la formation réticulaire et la substance grise périaqueducale (SGPA) puis secondairement vers le thalamus.

L'organisation des voies somesthésiques ascendantes explique la distribution particulière des troubles sensitifs lors de la section d'une hémimoelle (syndrome de Brown-Séquard ; figure 9.10) :

Tableau 9.2 **Comparaison des systèmes antérolatéral et postérieur.**

	Antérolatéral	Postérieur
Modalités	Douleur, thermique, tact grossier	Tact fin, discriminatif Proprioception
Voie ascendante	Controlatérale	Homolatérale
Niveau de croisement	Moelle	Bulbe
Tronc cérébral	Formation réticulaire	
Noyaux thalamiques	VPL, groupe postérieur Noyaux intralaminaires	VPL, groupe postérieur
Cortex	S I et S II pariétal-postérieur	S I et S II pariétal-postérieur

VPL : ventral postérolatéral.

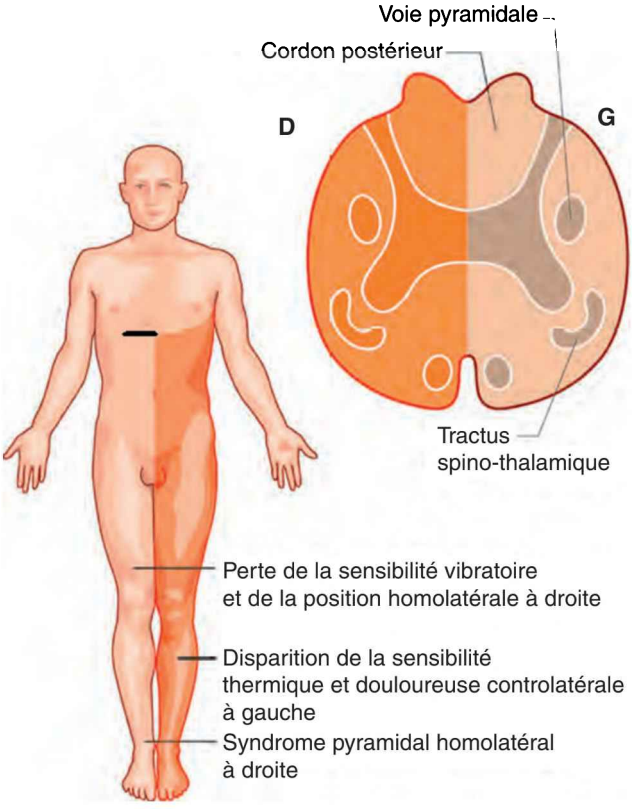


Figure 9.10 Syndrome de Brown-Séquard. Hémisection de la moelle à droite, au niveau de T3-T4 (trait noir, section de la moelle dans la moitié indiquée en orange sur la coupe vue du dessus). La perte de sensibilité vibratoire et de la position et le syndrome pyramidal sont à droite. La perte de sensibilité thermo-algésique est à gauche.

- le tact et la proprioception sont altérés du côté homolatéral ;
- la douleur et la température sont altérées du côté controlatéral (quelques segments plus bas par rapport à la lésion du fait de la décussation).

En plus des voies décrites, il faut signaler des informations qui vont vers le cervelet mais ne donnent pas de perception consciente. Cela illustre que toutes les informations « sensitives » ne donnent pas lieu à une perception. Il faut donc faire une différence entre la notion d'afférence et de neurone sensoriel.

Système thalamocortical

Le système des cordons postérieurs se termine principalement au niveau du noyau ventral postérieur :

- ventral postérolatéral (VPL) pour le tronc et les membres ;
- ventral postéromédian (VPM) pour la face.

Le système des cordons antérolatéraux se termine au niveau des noyaux du groupe postérieur, des noyaux intralaminaires, et du noyau VPL.

Le noyau VPL se projette sur le cortex somatique primaire ; les noyaux intralaminaires se projettent de façon diffuse sur différentes aires corticales et le tronc cérébral.

L'aire somatique primaire (SI) correspond au gyrus postcentral du lobe pariétal (pariétale ascendante en arrière de la scissure de Rolando) et aux aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann, et reçoit des informations de l'hémicorps controlatéral (figure 9.11). On retrouve au niveau de l'aire SI une somatotopie déjà constatée aux étages sous-jacents (colonne dorsale et thalamus). On peut l'étudier chez l'animal en analysant l'amplitude des potentiels évoqués qui est maximale pour une région donnée. Chez l'homme, dans les années 1930 à 1950, des stimulations électriques localisées ont permis à Penfield (neurochirurgien de Montréal travaillant sur l'épilepsie) d'évoquer des sensations à type de fourmillements et d'engourdissement dans la région correspondante de l'hémicorps controlatéral, confirmant ainsi la notion de somatotopie. En clinique, certaines crises

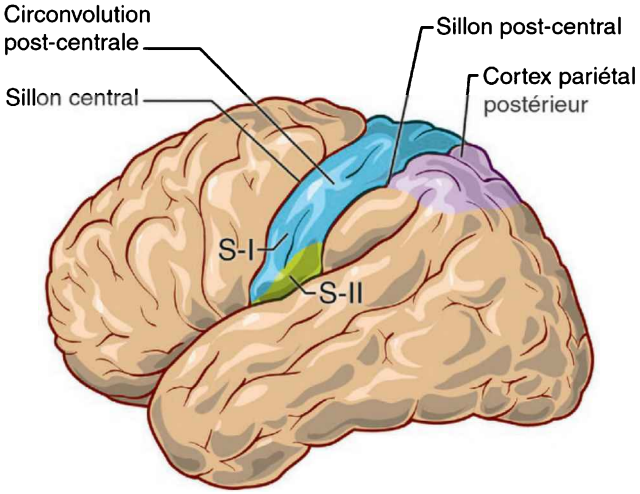


Figure 9.11 Localisation des aires somesthésiques primaires et secondaires. A. Vue latérale des hémisphères (le sillon central correspond à la scissure de Rolando, le gyrus postcentral à la pariétale ascendante).

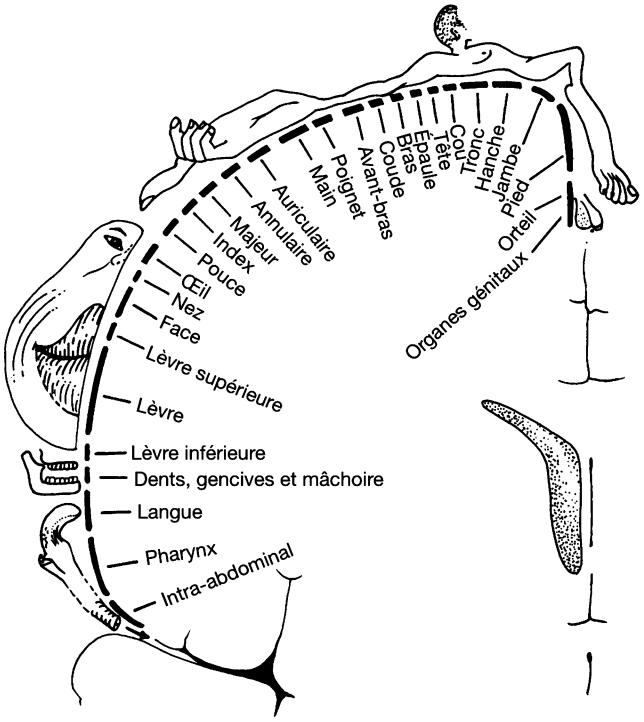


Figure 9.12 Représentation topographique de la sensibilité somatique au niveau d'une coupe frontale passant par la circonvolution pariétale ascendante chez l'homme. Noter que la surface corticale occupée par les différentes parties du corps correspond à la densité des récepteurs cutanés à la périphérie. *D'après Penfield et Rasmussen; 1952.*

épileptiques sensorielles sont focalisées à une région du corps (crises bravais-jacksonniennes). De ces travaux est née la notion d'une somatotopie corticale se représentant sous la forme d'un homunculus. On doit observer sur cette carte une distorsion des régions du corps qui reflète l'importance biologique des régions du corps. D'importantes différences interespèces sont observées. Chez l'homme, ce sont la main et la langue qui sont fortement représentées (figure 9.12). Des lésions de l'aire SI chez l'homme perturbent la reconnaissance de la taille et de la forme des objets, mais la perception de la douleur et de la température n'est pas abolie.

L'aire somatique secondaire (S II) correspond à l'aire 2 de Brodmann. Elle reçoit des informations bilatérales. Comme l'aire S I, l'aire SII possède une organisation somatotopique (voir figure 9.11).

D'autres régions que les aires S I et S II reçoivent des informations somatiques, notamment la région postérieure du lobe pariétal correspondant à l'aire 5 et à une partie de l'aire 7 de Brodmann. Cette aire est de type associatif (niveau d'organisation plus élevé que S I et S II) et permet une intégration sensorimotrice.

Les cellules pyramidales sont la voie efférente du cortex.

Il existe quatre types de connexion, chacun provenant de couches différentes du cortex :

- connexions intracorticales dans même région corticale ;
- connexions homolatérales avec d'autres régions (S I, S II, cortex pariétal postérieur, cortex moteur) ;
- connexions controlatérales par l'intermédiaire du corps calleux ;
- projections vers des structures sous-corticales (ganglions de la base, thalamus, etc.).

Des enregistrements extracellulaires de neurones corticaux (Mountcastle) ont permis de montrer que :

- les neurones corticaux sont spontanément actifs ;
- la décharge des neurones est modulée (excitation ou inhibition) par des stimulations de régions corporelles très localisées (champ récepteur du neurone) ;
- la taille des champs récepteurs varie selon les régions du corps : les régions qui possèdent une large représentation somatotopique ont les champs récepteurs les plus petits ; une large représentation centrale correspond à une grande densité de champ récepteur dans une région donnée ;
- les champs récepteurs ont une zone centrale excitatrice et une zone périphérique inhibitrice. Cette organisation correspond à un mécanisme d'inhibition latérale qui permet le codage de la localisation du stimulus (figure 9.13) ;
- les neurones répondent à une seule modalité sensorielle, bien que les représentations somatotopiques des différentes modalités soient superposables ;
- les neurones répondant à une même modalité sont organisés en colonnes, principe général d'organisation observé pour l'ensemble du cortex (figures 9.14 et 9.15) ;
- l'aire S I n'est pas une aire unique, elle est en fait constituée des quatre aires correspondant aux aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann, chacune répondant préférentiellement à une modalité sensorielle.

Examen clinique de la sensibilité[2]

L'examen de la sensibilité est un des moments difficiles de l'examen neurologique : d'un côté, les outils et stimulations utilisés sont souvent primaires et éloignés des stimulations naturelles habituellement rencontrées par le patient ; de l'autre, la prise en compte des réponses du patient impose une critique systématique de celles-ci en fonction de la coopération, de la suggestibilité et de l'expérience préalable du malade. Les sensations anormales ressenties ne font en règle générale pas partie de l'expérience antérieure du sujet qui va donc faire appel à des mots comparatifs souvent peu nombreux pour décrire des anomalies variées.

Étude de la sensibilité dite superficielle (tact, douleur, température)

L'anesthésie est facile à mettre en évidence pour une ou plusieurs modalités. L'hypoesthésie s'apprécie par l'étude comparative, en particulier avec la région homologue de l'hémicorps opposé.

- Le tact s'explore en pratique courante avec le doigt. Si besoin, on utilise un coton, voire la mobilisation d'un

1. Le champ récepteur d'un récepteur est le territoire cutané susceptible de déterminer son excitation. Par extension, le terme « champ récepteur » est utilisé pour tout neurone sensoriel. Le champ récepteur d'un neurone sensoriel est le territoire cutané susceptible de déterminer son excitation (champ récepteur excitateur) ou son inhibition (champ récepteur inhibiteur). La notion de champ récepteur est essentielle en neurophysiologie.
2. Source : Henri Dehen, Thomas De Broucker. Troubles de la sensibilité. EMC – Neurologie 1996; 11(1) : 1-0 [Article 17-013-A-10].

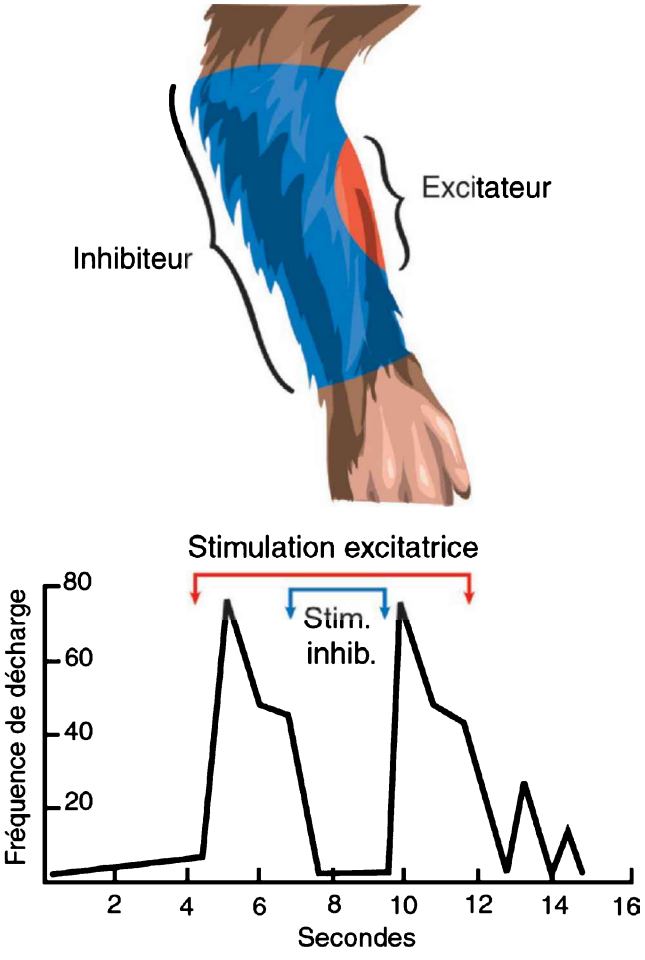


Figure 9.13 Champs excitateur et inhibiteur d'un neurone du cortex somesthésique. À gauche : champs récepteurs respectivement excitateurs et inhibiteurs pour la cellule enregistrée. À droite : évolution de la fréquence de décharge d'une cellule corticale en réponse à des stimulations cutanées appliquées en différents points de l'avant-bras chez le singe. *D'après Mountcastle et Powell; 1959.*

poil, pour rechercher le seuil de la perception sensitive tactile. L'exploration précise de la sensibilité à la pression s'explore au moyen de stimulations calibrées (poils de von Frey) qui permettent de déterminer le seuil de perception entre 17 mg et 263 g.

- La sensibilité à la douleur sera explorée soit au moyen des poils de von Frey (si on les possède), soit au moyen d'une épingle pour la sensibilité douloureuse des téguments en recherchant en particulier le seuil de la douleur de façon comparative. Pour les structures profondes, on recherche la douleur à la pression (tendons, muscles).
- La sensibilité thermique s'étudie par l'application de tubes de verre chauds et froids mais non nocifs, c'est-à-dire entre 10 et 15 °C d'une part et 40 et 45 °C d'autre part. La capacité de détection différentielle ou de discrimination thermique est de 1 °C lorsque les températures testées sont entre 28 et 32 °C. Elle est nettement moindre dans les températures chaudes et encore moindre dans les froides. L'application du stimulus est importante à considérer pour l'analyse des réponses car la perception de la température dépend nettement de la surface stimulée et de la durée de la stimulation.

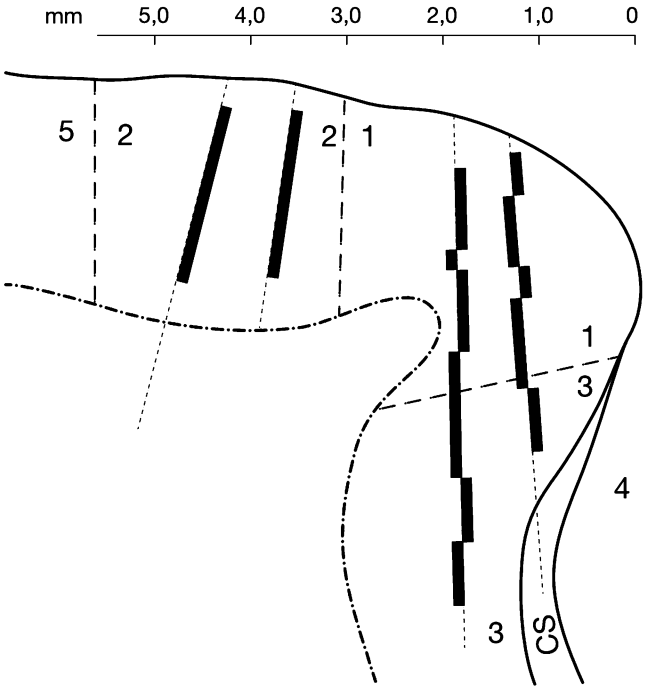


Figure 9.14 Organisation en colonnes des représentations somatiques au niveau du cortex SI chez le singe. Différentes trajectoires de microélectrodes enregistrant des activités unitaires sont représentées. Les traits noirs indiquent si les cellules étaient activées par des stimulations superficielles (traits noirs vers la gauche) ou profondes (traits noirs vers la droite). Les numéros 1, 2, 3 et 5 correspondent aux aires de Brodmann. On note que chaque fois que la trajectoire est perpendiculaire à la couche corticale, les réponses sont dues à une même modalité somatique. *D'après Mountcastle et Powell; 1959.*

L'interprétation des signes sensitifs superficiels doit prendre en compte, d'une part, l'inhomogénéité d'innervation des téguments du fait de leur densité en récepteurs : la peau du dos ou des plantes des pieds est beaucoup moins sensible que la pulpe des doigts ; d'autre part, la juxtaposition de dermatomes segmentairement éloignés comme C4 et T3 au tronc ou L2 et S2 à la face postérieure de cuisse.

L'analyse des troubles sensitifs superficiels permet d'établir la topographie du trouble et sa formule globale ou dissociée.

Étude de la proprioception (sens de position des segments de membres, perception des mouvements passifs – kinesthésie)

La proprioception s'explore en supprimant le contrôle de la vue, tout d'abord en position debout (signe de Romberg), où la fermeture des yeux entraîne une instabilité voire une chute non latéralisée, à la marche. La démarche est talonnante uni- ou bilatérale. Un sujet normal peut osciller légèrement à la station debout les yeux fermés.

Les notions de position des segments de membres sont au mieux étudiées aux extrémités par la mobilisation d'un doigt ou du gros orteil. On demande alors au sujet de décrire la position ou le sens d'un mouvement lent exercé sur ce gros orteil. Il faut, dans ces cas, éviter que la position

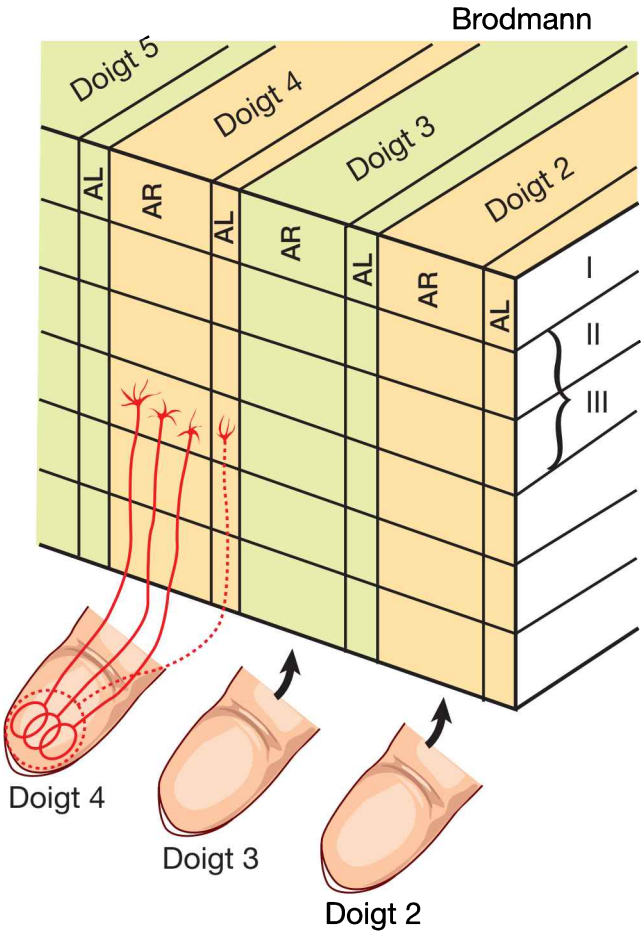


Figure 9.15 Organisation en colonnes du cortex somesthésique. Chaque aire corticale est organisée verticalement et horizontalement. Verticalement, on observe des colonnes; chaque colonne est spécifique pour une modalité. Dans l'exemple de l'aire 3b de Brodmann, on note l'alternance de colonnes dont les réponses sont de type adaptation rapide (AR) ou adaptation lente (AL). Les colonnes correspondant à une même région sont regroupées (dans l'exemple, doigts 2 à 5). Horizontalement, on note que les différentes couches corticales établissent des connexions vers d'autres structures corticales ou sous-corticales. *D'après Kaas et al.; 1979.*

ou le mouvement soient reconnus grâce à la déduction due à la stimulation des mécanorécepteurs cutanés et donc, au mieux, manipuler les doigts en les tenant par leurs bords latéraux. D'autres épreuves sont utilement associées à cette exploration, comparant leur exécution sous le contrôle de la vue puis en son absence : mettre le talon sur le genou controlatéral, l'index sur le nez ou le lobe de l'oreille, préhension aveugle du pouce controlatéral mobilisé passivement, reproduction par le membre controlatéral d'une position imprimée passivement d'un côté.

Sensibilité vibratoire (pallesthésie)

La sensibilité vibratoire s'explore par l'utilisation d'un diapason de fréquence lente (environ 100 Hz) appliqué aux endroits où l'os est superficiel (malléoles, tubérosité tibiale, crêtes iliaques, olécrâne, styloïde radiale). Du fait de la mise en jeu de récepteurs cutanés et proprioceptifs, son étude teste les voies de conduction très rapides du système lemniscal.

La pallesthésie peut ne pas être totalement abolie mais diminuée ; il faut alors appliquer le stimulus jusqu'à son extinction complète et rapidement appliquer le diapason au site homologue controlatéral où la perception de la vibration attestera du déficit sensitif.

Examen des capacités de discrimination sensitive

Celle-ci met en jeu les voies lemniscales jusqu'au cortex pariétal :

- discrimination spatiale :
  - étude de la distance minimale séparant deux points reconnus comme stimulus simultanément à l'aide du compas de Weber (1 mm à la pulpe des doigts, 1 cm à la paume, 2 cm au membre supérieur) ;
  - étude de la localisation précise d'un stimulus cutané (topoesthésie) par le pointage du point stimulé par l'index controlatéral.
- étude de la baresthésie ou évaluation des poids ;
- étude de l'adaptation sensitive par comparaison de la durée réelle de la stimulation et de celle rapportée par le sujet.

Examen des aspects élaborés de la perception sensitive

La comparaison du degré d'altération de ces aspects élaborés au degré d'atteinte des modalités élémentaires de perception permettra de situer le niveau de l'atteinte, plus ou moins élevé, de la périphérie jusqu'au cortex pariétal associatif, différenciant ainsi par exemple la stéréo-anesthésie de l'astéréognosie.

- La *stéréognosie* est la capacité d'identifier un objet par la palpation. Pour l'explorer, il faut tenir compte des capacités motrices et de langage du sujet qui peuvent imposer d'aider le malade lors de la palpation ou lors de l'identification (choix multiples, utilisation, appariement). On place un objet usuel dans la main du malade qui devra décrire la taille, la forme, la consistance de l'objet. Souvent, l'identification est très rapide, reposant sur un détail caractéristique plus que sur l'analyse qualitative de l'objet.
- La *graphesthésie* est la capacité d'identifier les lettres ou les chiffres tracés sur le revêtement cutané.
- La *somatognosie* : les troubles du schéma corporel peuvent être à l'origine d'illusions (membre fantôme, distorsion somesthésique, illusion d'absence d'un membre), par atteinte des voies lemniscales pouvant siéger de la périphérie au cortex pariétal. L'*hémiasomatognosie* par lésion de l'hémisphère mineur est caractérisée par la non-connaissance comme sien de l'hémicorps atteint et peut être considérée comme le niveau le plus élevé de la négligence sensorielle. Les lésions de l'hémisphère dominant peuvent aussi s'accompagner de troubles somatognosiques où intervient le langage (méconnaissance droite-gauche, agnosie digitale, autotopoagnosie).

L'extinction sensitive se recherche par une stimulation bilatérale et simultanée : la stimulation du côté sain est seule perçue alors que, lors de la stimulation isolée du côté atteint, celle-ci est perçue normalement.

Examen quantifié de la sensibilité

La subjectivité de l'examen clinique, fondé sur l'appréciation par le patient de stimulations non calibrées et peu spécifiques des différentes modalités sensitives, a amené plusieurs auteurs à développer des méthodes d'examen permettant d'obtenir des résultats plus fiables car moins dépendants du sujet ou de l'examinateur. Ces méthodes (*quantitative sensory testing*) reposent sur la détermination des seuils de détection des différentes modalités de la sensibilité : tact, pression, vibration, chaleur, froid, mouvement. Deux procédures de test sont habituellement utilisées : la méthode des limites, étudiant la perception ou la disparition du stimulus en intensité croissante ou décroissante, permettant de déterminer des seuils de sensibilité ; et la méthode de choix forcé entre deux réponses (identique versus différent), plus fine et permettant d'analyser les capacités discriminatives, mais elle est plus longue à réaliser. L'examen quantifié de la sensibilité est surtout utilisé dans l'étude des troubles sensitifs des neuropathies périphériques et des douleurs neuropathiques.

Explorations fonctionnelles

Vitesse de conduction sensitive

La méthode consiste à enregistrer en un point du nerf sensitif le potentiel (ensemble des potentiels d'action) provoqué par une stimulation appliquée au niveau d'un autre point. La réponse est de faible amplitude (10 µV) mais peut s'observer après une stimulation unique. Cette méthode explore uniquement les fibres de seuil électrique bas, c'est-à-dire les fibres Aβ dont la conduction varie entre 45 et 70 m/s. À partir du point de stimulation électrique, l'influx nerveux se propage dans les deux sens, orthodromique (sens de l'influx sensitif) et également antidromique. La méthode est applicable pour les gros troncs nerveux sensitifs (nerfs radial, ulnaire, etc.). Actuellement, il n'existe pas de méthode de « routine » pour explorer les fibres de fin diamètre (Aδ et C).

Dans les conditions pathologiques, on peut noter une diminution de l'amplitude de la réponse (atteinte axonale) et/ou un ralentissement de la vitesse de conduction (témoignant d'une démyélinisation).

Potentiel évoqué somesthésique

L'obtention d'un potentiel évoqué somesthésique (PES) dépend de l'activation d'une fibre périphérique directement ou par l'intermédiaire de son récepteur, de la conduction périphérique puis centrale le long des fibres et des relais afférents, et de l'activation du cortex somesthésique primaire. En routine, la stimulation périphérique utilisée est électrique le long d'un nerf sensitif ou mixte (médian, cubital aux membres supérieurs, tibial postérieur et sural aux membres inférieurs) : l'activation concerne donc les fibres les plus larges, qui ont la vitesse de conduction la plus rapide. Cela rend compte de la discordance fréquente entre l'étude des PES et les résultats de l'examen clinique ou de l'étude sensitive quantitative, les voies testées par les PES étant les voies rapides, lemniscales.

On peut explorer l'ensemble des voies somesthésiques (lemniscales) grâce à la technique du PES (figure 9.16). On stimule un nerf périphérique et on enregistre le potentiel évoqué au moyen d'électrodes cutanées au niveau des différents relais de la voie somesthésique : nerf périphérique, ganglion rachidien postérieur, cordon postérieur de la moelle et cortex somesthésique (figure 9.17). Une réponse est enregistrée au niveau de l'aire somesthésique pariétale controlatérale à la stimulation au moyen d'électrodes posées sur le scalp. L'amplitude des réponses est généralement trop faible pour être visible après une unique stimulation. On utilise un moyennage, c'est-à-dire qu'après plusieurs passages on fait la moyenne des signaux enregistrés. Cette méthode permet d'extraire le signal pertinent et d'éliminer les variations aléatoires. Les différents potentiels qui se succèdent lors du transfert de l'information somesthésique jusqu'au cortex pariétal surviennent au cours des 40 à 60 ms qui suivent la stimulation. On attribue à chaque potentiel une lettre P ou N selon la polarité positive ou négative de la réponse du PES, suivie d'un nombre correspondant à la latence moyenne du potentiel. Les critères d'anomalie retenus sont : un allongement de la latence ; une différence significative d'amplitude ; l'absence d'une ou de plusieurs composantes habituellement retrouvées. Chaque potentiel permet d'apprécier la valeur fonctionnelle d'un niveau de la voie lemniscale. Cette technique est donc particulièrement utilisée lorsque l'on soupçonne une lésion radiculo-médullaire ou sous-thalamique de la voie lemniscale. Ses principales indications sont la pathologie médullaire et les pathologies démyélinisantes, par exemple la sclérose en plaques.

Les PES sont habituellement classés en PES de courte latence (inférieurs à 50 ms aux membres supérieurs, inférieurs à 100 ms aux membres inférieurs), et en PES de moyenne et longue latence (comprise entre 100 et 800 ms). Les PES de courte latence sont peu altérés par le sommeil ou les médicaments. Ils sont reproductibles dans des conditions standard de laboratoire et peuvent ainsi être utilisés en pratique clinique courante.

Les principales indications de l'étude des PES sont :

- confirmer une anomalie clinique de la sensibilité, principalement de la sensibilité tactile épicritique ou proprioceptive ;
- aider à la détermination du niveau de l'atteinte le long des voies sensitives lemniscales ;
- détecter des anomalies infracliniques de la sensibilité ;
- évaluer le pronostic des comas.

Les latences normales des PES sont relativement stables jusqu'à 55 ans. Au-delà, elles augmentent physiologiquement de 5 à 10 %. Leur analyse en valeur absolue doit tenir compte de la taille du sujet, qui affecte moins les latences interpics. Les ondes sont dénommées en fonction de leur

SEP PLUS RECORD # 1 NERF MEDIAN DROIT 10:11:08

Switch: STOP Stim: 2	Rate: 3.7 Hz	Level: 5.5 mA	Dur: 0.2 ms	Single
Average:Off	Set:1.1	N: 500 R: 47	Birth Date: 4 MAY 90 Exam. Date: 6 APR 04	Masculin 156cm Age: 13Y 338D

PES MEDIAN DROIT

Text sites	Lat ms	Lat ms	Lat ms	Lat ms	Lat ms
ERB	1.1:N9 9.20				
CERV	1.2:N11	1.2:N13 12.7			
C3	1.3:P14	1.3:N18	1.3:N20 20.9	1.3:P23 24.1	1.3:P40 41.4
FZ	1.4:P14 15.7	1.4:N18 19.0			

Text TC	LatDiff ms
EP-N13	1.1:N9| 1.2:N13 3.50
N13N20	1.2:N13| 1.3:N20 8.20

SEP PLUS RECORD # 4 NERF TIBIAL POSTERIEUR GAUCHE 10:27:57

Switch: STOP Stim: 2	Rate: 2.9 Hz	Level: 7.9 mA	Dur: 0.3 ms	Single
Average:Off	Set:1.1	N: 150 R: 26	TRC 2: Lat1: 21.1 ms Amp1: 0.289 uV	Lat2: 35.8 ms Amp2: 5.896 uV Diff: 14.7 ms Diff: 5.607 uV

PES MEMBRE INF .TIBIAL POST GAUCHE

Lat ms	Lat ms	LatDiff ms
1.1:P37 35.9	1.1:P60 56.4	
1.2:P37	1.2:P60	
1.3:N23 21.7		
1.4:L5 20.1	1.1:P60 56.4	1.3:N23| 1.1:P37 14.2

Figure 9.16 Enregistrements des potentiels évoqués somesthésiques (PES). En haut : PES de membre supérieur (nerf médian droit). En bas : PES de membre inférieur (nerf tibial postérieur gauche).

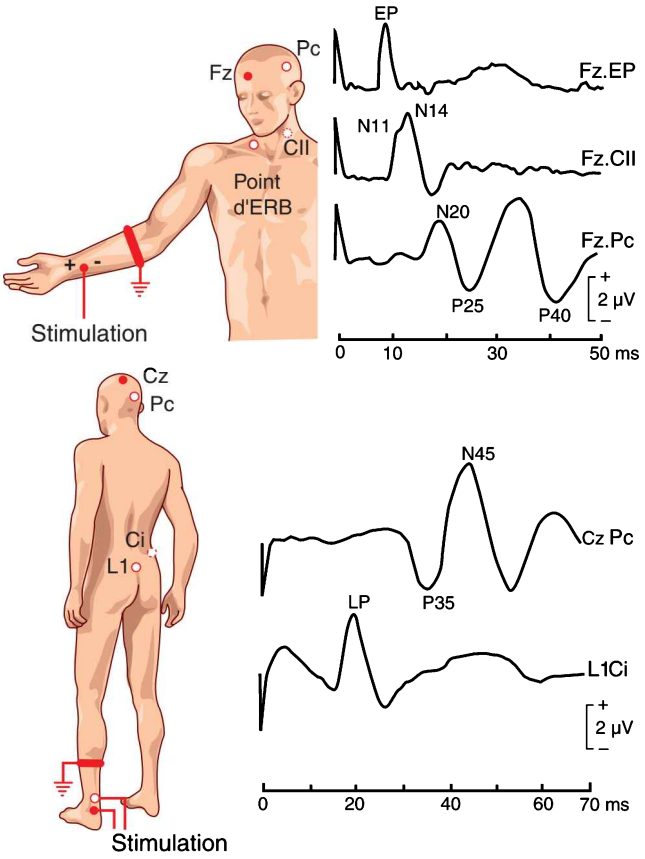


Figure 9.17 Montages pour enregistrer les PES. En haut : stimulation au poignet (PES du membre supérieur ; le point II est derrière le cou). En bas : stimulation à la cheville (PES du membre inférieur). EP : *Erb point* (point d'Erb) ; Ci : crête iliaque.

positivité ou négativité, et de leur latence moyenne chez l'adulte jeune.

Les générateurs des PES de courte latence comprennent :

- les racines, dont la latence du potentiel permet surtout de vérifier l'absence d'anomalie du système nerveux périphérique et la validité de l'analyse des latences des potentiels centraux (ce sont le point d'Erb aux membres supérieurs [N9] ; et l'onde R pour les racines lombaires [N22]) ;
- les cornes dorsales de la moelle (N11) ; les cordons postérieurs et les noyaux des cornes dorsales au niveau médullaire (N13) ;
- le thalamus (N18) ; les radiations thalamocorticales et le cortex postcentral : N20-P25 (membres supérieurs), ou P37 (membres inférieurs).

L'enregistrement multicanaux se fait au moyen d'électrodes placées en fonction des générateurs :

- creux sus-claviculaire, C7, C2, cortex pariétal controlatéral pour les PES des membres supérieurs ;
- creux poplité, L1-L3, D10-D12, C5, cortex pariétal controlatéral pour les PES des membres inférieurs.

Latences des ondes

Les latences des ondes correspondant à l'activation de ces différents générateurs par stimulation des membres supérieurs (nerf médian au poignet), ou des membres inférieurs (nerf tibial postérieur à la cheville) peuvent être variables d'un laboratoire à l'autre dans une fourchette étroite. La température du membre stimulé doit être contrôlée car un membre froid est source de ralentissement de la conduction périphérique.

This page intentionally left blank

Chapitre 10

La douleur – la nociception[1]

Jean-Claude Willer

PLAN DU CHAPITRE

Introduction et définition 103
Stimulations nociceptives et perception de douleur 104
Douleurs et réactions 104
Mécanismes périphériques impliqués dans la nociception 105
Médiateurs de l'inflammation 110
Peptides 113
Effets à court terme des agents inflammatoires 113
Effets à long terme des agents inflammatoires 114
Mécanismes spinaux impliqués dans la nociception 114
Activités réflexes ou transfert spinal 119
Transfert vers l'encéphale 120
Mécanismes cérébraux impliqués dans la nociception 122
Mécanismes de contrôle de l'activité des neurones spinaux impliqués dans la nociception 123
Insensibilité congénitale à la douleur 127
Évaluation clinique de la douleur 129

Introduction et définition

Comprendre, prévenir, guérir la maladie, mais aussi comprendre, prévenir et soulager la douleur : ce sont les deux fondements de la médecine. En effet, la douleur représente plus de 90 % des causes de consultations. Ce symptôme subjectif, complexe et multidimensionnel est cependant difficile à définir. Le vocabulaire médical est riche de locutions ou de qualificatifs permettant de différencier les douleurs (en « coup de poignard », « lancinante », « fulgurante », etc.) qui, certes, témoignent de la variété des sensations perçues, mais illustrent aussi la difficulté à les décrire de façon précise. L'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain [IASP]) la définit comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ».

Sur le plan physiologique, il importe d'éviter toute confusion avec d'autres termes qui sont mal définis, tels que la souffrance ou le stress (qui peuvent cependant être également liés à la douleur). Par ailleurs, l'étude de la douleur peut être perturbée par un ensemble de facteurs dont la complexité est d'un ordre supérieur aux phénomènes proprement biologiques puisqu'ils dépendent de l'état affectif ou émotionnel ainsi que de la motivation du sujet. On sait par exemple qu'une blessure grave est moins douloureuse dans le contexte d'un hôpital de campagne pour le blessé extrait du champ de bataille que dans le contexte d'angoisse et de désespoir déclenché par un accident civil. Ces facteurs, qui appartiennent à la sphère psychologique et aux fonctions cognitives, contribuent grandement aux difficultés de quantification de la douleur. Sur le plan médical, l'influence psychologique de l'observateur est essentielle ; lors d'expériences effectuées en double aveugle, le pouvoir de suggestion du médecin, de l'acte médical ou celui du médicament sont tels que, sur une population donnée, l'effet placebo n'est jamais inférieur à 40 à 50 %. Lorsque l'on sait que les analgésiques majeurs ne sont jamais efficaces sur l'ensemble des patients, on mesure la marge d'initiative laissée au médecin. La modestie est donc de mise avant d'attribuer un succès thérapeutique à une médication supposée antalgique.

Au sein des systèmes sensoriels, la douleur constitue un signal d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réactions dont la finalité est d'en diminuer la cause et par conséquent d'en limiter les conséquences ; on parlera de nociception. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, sa disparition ou son abolition ne procure aucun avantage : les cas pathologiques d'insensibilité congénitale à la douleur (que nous verrons en fin du chapitre), véritables « expériences naturelles », sont dramatiques et requièrent un environnement protégé pour éviter à ces patients d'être perpétuellement atteints de brûlures, de blessures ou de fractures.

Dans une perspective finaliste, on conçoit qu'un système aussi complexe que celui qui génère la douleur n'ait pu évoluer au travers des pièges de la sélection sans que les espèces animales n'en retirent bénéfice. Cependant, à l'instar des

1. Ce chapitre (en partie) et ses figures sont issus de l'article de D. Le Bars, J.-C. Willer. Physiologie de la douleur. EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

autres fonctions de l'organisme, le système qui génère la douleur peut lui aussi être atteint par la maladie. Lorsque l'on considère la douleur chronique qui, chez l'homme, peut durer des mois, voire des années, l'effet protecteur physiologique fait place à un état pathologique qui n'est pas seulement inutile, mais qui devient délétère pour le patient, son entourage et son environnement socioprofessionnel. Le cas le plus fréquent est sans doute la lombalgie, mais le plus dramatique reste la douleur du cancer en phase terminale. Enfin, il n'existe pas nécessairement de relation stricte entre le stimulus causal et la sensation résultante, comme en témoignent les douleurs neuropathiques. La douleur peut même exister en l'absence apparente ou réelle de stimulation corporelle (par exemple l'amputé qui souffre d'un membre qui n'existe plus – « douleurs fantômes » –, douleurs neurologiques d'origine centrale).

Stimulations nociceptives et perception de douleur

La douleur est plus qu'une expérience sensorielle discriminative permettant de connaître l'intensité, la localisation, la durée d'un stimulus nociceptif. Elle se caractérise aussi par un état émotionnel aversif (affect à valence négative) qui pousse à l'action (motivation). Cette émotion est une part fondamentale et indissociable de l'expérience de la douleur et non pas une réaction à l'aspect sensoriel (figure 10.1). De ce fait, la douleur est intrinsèquement « désagréable » et possède d'énormes capacités de capter l'attention, d'interférer avec toute activité en cours et de mobiliser nos ressources et stratégies de défense. Certains la considèrent d'ailleurs comme signalant l'existence d'un « état de besoin » corporel (comme la soif, la faim), qui prépare à l'action en vue d'écarter la cause, d'organiser la réparation et la récupération d'une lésion éventuelle. La douleur se distingue ainsi très nettement des autres systèmes sensoriels puisque, dans l'élaboration d'une perception que nous identifions comme une douleur, la sensation, l'émotion et la cognition sont étroitement liées.

Douleurs et réactions

L'absence de communication verbale est un obstacle incontournable pour évaluer la douleur de l'animal ; en effet, face au polymorphisme de la douleur décrite par l'homme en tant que sensation, celle de l'animal n'est estimée que par l'examen de ses réactions. C'est à la même difficulté que se trouve confronté le clinicien (pédiatre, neurologue, psychiatre, etc.) devant un patient incapable de communiquer verbalement. Seule l'observation des réactions est possible et l'on suppose que ces dernières expriment la perception de sensations désagréables en réponse à un stimulus qui, chez un patient capable de communiquer, serait décrit comme douloureux. Or, l'existence d'une réaction ne signifie pas obligatoirement la présence concomitante d'une perception, situation que connaissent du reste quotidiennement les anesthésistes.

À proprement parler, il n'y a douleur que lorsqu'une certaine information (exogène et/ou endogène au cerveau)

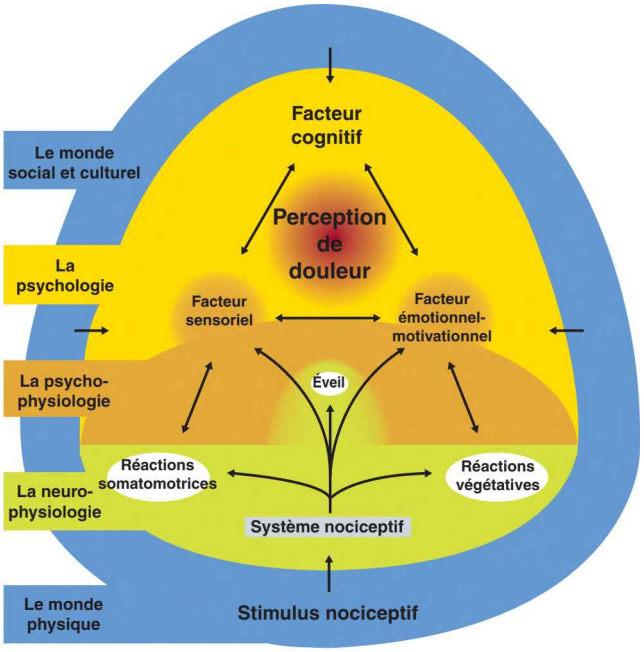


Figure 10.1 Trois facteurs concourent à la perception douloureuse. Le système sensoriel nociceptif informe l'individu de l'intensité, l'étendue, la localisation, la durée et la qualité (pression, chaud, froid, etc.) du stimulus. Ces informations constituent le facteur sensoridiscriminatif. En outre, le stimulus nocif éveille l'individu et détourne ses ressources attentionnelles vers la douleur, dès lors prioritaire sur toute activité en cours. La douleur motive des réactions de défense ou de fuite immédiates qui se traduisent par des réflexes somatomoteurs et des réactions neurovégétatives. Mais tout aussi importante pour la survie de l'individu, elle s'accompagne d'une émotion désagréable qui renforce la motivation à l'action. Cette composante, indissociable et interdépendante de l'expérience subjective, constitue le facteur affectivo-motivationnel. Les facteurs sensoriels et affectifs sont interprétés au sein du contexte présent, de l'expérience passée, voire des projections dans le futur (désir, attente, etc.), au travers de codes et de significations qui imprègnent le milieu socioculturel. L'ensemble de ces « traitements centraux » de l'information sensorielle et affective constitue ce qui est communément appelé le facteur cognitif de la perception de douleur. Ces trois facteurs – sensori-discriminatif, affectivo-motivationnel et cognitif – non seulement s'influencent mutuellement, mais de plus ils élaborent une propriété émergente du système nerveux central : l'expérience subjective d'une perception de douleur. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

devient consciente, c'est-à-dire lorsqu'elle atteint le cortex. Ainsi peut-on s'interroger sur la pertinence de considérer qu'un patient ayant subi une lobotomie frontale ressente la douleur au sens où nous l'entendons habituellement. En effet, sa perception sensorielle de la douleur est présente sans être accompagnée de ses dimensions affectives et motivationnelles. De même, la question se pose pour la douleur animale qui ne peut être abordée qu'avec des références anthropomorphiques. On ne peut pourtant pas nier les différences entre l'homme et l'animal, liées aux particularités des structures cérébrales, notamment le degré de développement cortical. En effet, quoique les systèmes nociceptifs soient très anciens dans l'échelle d'évolution des espèces animales – une simple paramécie réagit au pH du milieu –, ils

ont progressé au travers des pièges de la sélection naturelle de façon parallèle à l'évolution du système nerveux, pour se prolonger avec le développement cérébral chez les vertébrés, puis cortical chez les mammifères. Un système nociceptif élaboré existe chez tous ces derniers, mais il est difficile d'affirmer qu'ils ressentent tous la « douleur » au même titre que les êtres humains. Qu'ils engendrent la nociception ou sa forme plus élaborée, la douleur, ces systèmes ne sont pas différents des autres systèmes sensoriels, dans la mesure où ils sont bâtis sur les mêmes principes et avec les mêmes briques élémentaires. *Les systèmes nociceptifs résultent du fonctionnement de réseaux de neurones régis par des phénomènes excitateurs et inhibiteurs concomitants. Il serait très préjudiciable à la compréhension des mécanismes sous-jacents de penser systématiquement « douleur » lorsqu'on observe une excitation neuronale et « analgésie » lorsqu'on observe une inhibition neuronale.*

Mécanismes périphériques impliqués dans la nociception

Les nerfs périphériques assurent la transmission centripète et centrifuge de trois types d'informations qui sont relatives à la somesthésie, la motricité somatique et le système végétatif. À l'inverse de ce que l'on observe pour les autres fonctions somesthésiques, et d'une façon plus générale pour tous les autres systèmes sensoriels, on ne peut caractériser, sur le plan structural, de récepteurs spécialisés dans la détection des stimulus nociceptifs au sens où, par exemple, les corpuscules de Pacini captent et codent les variations de pression qui leur sont appliquées (figure 10.2).

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires. Les messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais. *Ces protoneurones à terminaisons libres dont les fibres sont faiblement myélinisées – (fibres Aδ) ou amyéliniques (fibres C) sont appelés nocicepteurs lorsqu'ils encodent préférentiellement des stimulus nocifs.*

Nocicepteurs

L'absence de spécificité du stimulus nociceptif ne doit pas nous inciter à rejeter en bloc le concept de nocicepteur. Il existe un ensemble de récepteurs associés à des fibres de fin calibre qui est activé de façon exclusive ou préférentielle par des stimulus naturels de forte intensité. Chez l'homme, La stimulation sélective de ces fines fibres par microstimulation électrique intraneurale déclenche une perception de douleur. En revanche, la stimulation des fibres myélinisées de gros calibre (fibres Aβ) n'évoque qu'une sensation tactile. La latence de la sensation de piqûre brève et bien localisée associée à une volée afférente dans les fibres Aδ est courte (200 à 300 ms). Quant à la douleur déclenchée par une volée afférente dans les fibres non myélinisées C, elle est plus tardive (de l'ordre de 2 à 3 secondes) et se présente sous la forme d'une brûlure prolongée et diffuse. Le blocage de la transmission

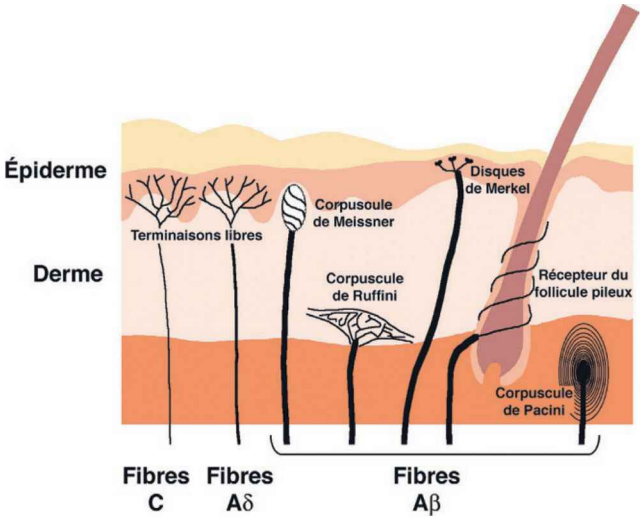


Figure 10.2 Principaux récepteurs cutanés. Les fibres C (non myélinisées) et Aδ (peu myélinisées), responsables des sensations thermoalgiques, sont connectées à des terminaisons libres. Les fibres Aβ (très myélinisées), responsables des sensations tactiles, sont connectées à des récepteurs bien différenciés sur le plan histologique comme les corpuscules de Meissner qui répondent aux faibles pressions appliquées sur la peau, les corpuscules de Ruffini qui répondent aux vibrations de basse fréquence (50 Hz), les disques de Merkel qui répondent aux indentations de la peau, les récepteurs des follicules pileux dont il existe plusieurs types, mais qui tous répondent aux mouvements du follicule, et les corpuscules de Pacini qui répondent aux vibrations de haute fréquence (300 Hz). Ces fibres se regroupent pour former les nerfs et leurs corps cellulaires sont situés dans le ganglion rachidien. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

nerveuse par application d'un anesthésique local sur le nerf abolit toutes ces sensations.

Parmi les fibres C, qui constituent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales, le groupe le plus important est sans conteste celui des nocicepteurs polymodaux. Ces derniers répondent à des stimulus nociceptifs de différentes natures (thermique, mécanique et chimique), mais nombre d'entre eux, qu'ils soient somatiques ou viscéraux, sont également activés par des intensités de stimulation non douloureuses, que le stimulus soit thermique ou, surtout, mécanique, par exemple le frottement d'un doigt sur une corde de guitare. La spécificité de ces « nocicepteurs » est très relative. Notons en outre que les champs périphériques de ces unités (surface : 0,01 ← 1 cm^2) se recouvrent très largement les uns les autres, et recouvrent également les champs périphériques d'autres types de fibres, de telle sorte que l'application d'une stimulation nociceptive mécanique, même de faible étendue, aura pour conséquence d'activer de façon concomitante de nombreuses fibres Aβ, Aδ et C.

Le caractère primitif des nocicepteurs polymodaux, peu spécialisés et totipotents, a été souligné : de tels récepteurs existent déjà chez les invertébrés comme l'aplysie ou la sangsue. Le fait qu'ils aient subi l'évolution des espèces sans perdre leurs principaux caractères suggère que leur présence est essentielle à la survie des individus.

On doit sans doute les considérer dans leur ensemble comme un organe sensoriel qui, sans relâche, « ausculte » l'ensemble de notre corps (à l'importante exception de la moelle et du cerveau, insensibles, notamment à la douleur ; les migraines ne concernent pas le tissu nerveux proprement dit, mais sa vascularisation et les méninges). Du reste, la densité moyenne de terminaisons libres dans notre peau n'est jamais inférieure à 600/cm^2. Les nocicepteurs polymodaux ne constituent pas une population homogène dont les caractéristiques fonctionnelles seraient invariantes, par exemple un seuil élevé. Ils sont au contraire diversifiés et leurs propriétés biochimiques et biophysiques sont dynamiques, se modifiant sous l'influence de leur environnement et des besoins de l'organisme. Les nocicepteurs polymodaux sont très sensibles au phénomène de sensibilisation. Après répétition d'un stimulus nociceptif, le seuil d'activation du nocicepteur est abaissé et, pour un stimulus d'intensité donnée, sa fréquence de décharge augmentée. Les modalités de leur activation peuvent aussi évoluer ; ainsi, un mécanonocicepteur peut devenir sensible aux stimulus thermiques, lorsque ce stimulus est répété. Ces processus sont exagérés au cours de l'inflammation.

En effet, outre leur capacité de réagir à certaines variations mécaniques et thermiques, un caractère commun à la majorité des nocicepteurs est d'être également des chémorécepteurs. En réalité, si un stimulus nociceptif est capable de déclencher une sensation de douleur, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires engendrés par la lésion, qui vont prolonger l'activation des nocicepteurs et surtout induire une sensibilisation. On peut à cet égard évoquer l'existence d'un système d'alarme secondaire, chargé d'informer les centres supérieurs de l'état d'endommagement d'un territoire corporel. Sa constante de temps est supérieure à celle du système d'alarme primaire activé par l'agression initiale. Les comportements qu'il engendre contribuent à faciliter d'autres fonctions biologiques fondamentales, par exemple le maintien de la « trophicité » tissulaire et la « régénération ».

Ainsi, l'inflammation rend hypersensibles les nocicepteurs au point de les activer par des stimulations de faible intensité habituellement non douloureuses, comme le frottement des draps sur un membre affecté d'une ostéomyélite. Certains nocicepteurs ne sont d'ailleurs actifs que dans des conditions d'inflammation tissulaire ; ce sont des « nocicepteurs silencieux ». Il faut également souligner qu'au cours de certaines neuropathies périphériques, les fibres afférentes normalement dévolues aux sensations tactiles sont modifiées au point d'acquérir certaines propriétés des fibres nociceptives de fin calibre, dont celle d'évoquer des sensations de douleur.

Sphère cutanée

Les nerfs cutanés sont constitués de trois grands groupes de fibres dont le corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens et qui constituent les « neurones primaires » (ou « afférences primaires »). Le premier groupe, les fibres Aβ, possède une importante gaine de myéline (diamètre : 6–20 µm). Ces fibres conduisent rapidement l'influx nerveux (50–65 m/s chez l'homme) ; elles encodent et transmettent les informations tactiles et proprioceptives. Les deux autres groupes de fibres encodent et transmettent les informations nociceptives et thermiques. Il s'agit des fibres Aδ, peu myélinisées (diamètre : 1–5 µm) et conduisant l'influx nerveux à une vitesse moyenne (4–30 m/s) ; et des fibres C, non myélinisées (diamètre : 0,3–1,5 µm) et conduisant lentement l'influx nerveux (0,4–2 m/s). Les fibres C sont très nombreuses puisqu'elles constituent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres afférentes cutanées. Parmi les divers types de fibres afférentes qui ont été caractérisés, le plus important est sans conteste celui des nocicepteurs polymodaux C qui, par définition, répondent à des stimulus nociceptifs de différentes natures (thermique, mécanique et chimique) et qui sont de loin les plus nombreux. Ils sont susceptibles d'être sensibilisés : la répétition d'un stimulus nociceptif abaisse leur seuil et amplifie leur réponse de telle sorte que les modalités de leur activation peuvent évoluer ; ainsi, un mécanonocicepteur peut devenir sensible au stimulus thermique, lorsque ce stimulus est répété. Ces processus sont exacerbés au cours de l'inflammation ; nous le verrons plus loin.

L'existence de ces deux catégories de fibres, Aδ et C, permet d'expliquer chez l'homme le phénomène de double douleur déclenché par l'application d'un stimulus nociceptif bref mais intense. La première douleur, à type de piqûre, est bien localisée. Elle apparaît rapidement après le stimulus (300 ms environ lorsque le dos de la main est stimulé) et correspond à l'activation de nocicepteurs Aδ. La seconde, souvent à type de brûlure, survient plus tardivement, 0,7 à 1,2 seconde environ après le stimulus. Elle est diffuse, mal localisée, et correspond à l'activation des nocicepteurs C.

Les sphères musculaire et articulaire et viscérale

Les muscles et les articulations possèdent des récepteurs polymodaux Aδ et C répondant aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques, mais leur caractère spécifiquement nociceptif n'est pas démontré. Dans le muscle, il existe des fibres fines activées pendant la contraction musculaire ; dans des conditions physiologiques, ces fibres ne sont probablement pas impliquées dans la nociception, mais plutôt dans les réajustements cardiovasculaires et respiratoires lors de l'exercice musculaire. La douleur provoquée par les crampes musculaires est probablement déclenchée par l'ischémie qui active les fibres de petit calibre à la suite de la libération de substances algogènes.

Quant aux fibres afférentes viscérales, elles sont constituées dans leur quasi-totalité de fibres C. En l'absence de phénomènes inflammatoires modifiant la sensibilité des récepteurs, les viscères semblent insensibles aux stimulations mécaniques ou thermiques, mais la douleur peut y être déclenchée par traction ou distension (colique hépatique ou néphrétique, etc.). La douleur est alors diffuse, irradiante et souvent référée à des structures somatiques. La fréquence de décharge de la plupart des fibres fines issues du cœur est corrélée à la fréquence cardiaque ; ces fibres pourraient être connectées à des mécanorécepteurs peu spécifiques. À l'instar des crampes musculaires, la douleur de l'angine de poitrine est déclenchée par l'ischémie. Il existe des récepteurs dont les caractéristiques sont voisines de celles des

nocicepteurs au niveau pulmonaire, à la surface de l'arbre trachéobronchique et dans les espaces interalvéolaires ; ils peuvent être activés par des substances irritantes et seraient impliqués dans la survenue des dyspnées.

Sphère trigéminale (innervation sensitive de la face)

On trouve des terminaisons libres dans la quasi-totalité des territoires orofaciaux, notamment la pulpe dentaire. Celles-ci y sont regroupées pour constituer les ramifications périphériques de fibres amyéliniques (50 à 75 %) et myélinisées (Aβ et Aδ). Comme dans les autres territoires trigéminaux, les fibres afférentes de la pulpe dentaire sont en grande partie connectées à des nocicepteurs polymodaux.

Contrairement aux idées reçues, on ne déclenche pas que de la douleur en stimulant la pulpe dentaire. Il en est de même de la cornée qui ne contient que des terminaisons libres. Comme nous l'avons d'ores et déjà noté pour les autres territoires corporels, cette observation illustre la capacité des récepteurs polymodaux d'être activés par des stimulus non douloureux.

D'un point de vue clinique, la douleur pulpaire s'apparente à la douleur viscérale par son caractère sourd et difficile à localiser. Le patient est souvent incapable de distinguer parmi plusieurs dents celle qui est à l'origine de la douleur et il n'est même pas rare qu'il soit incapable de décider s'il s'agit d'une dent maxillaire ou mandibulaire. Par ailleurs, parmi les douleurs orofaciales sans origine périphérique apparente, les douleurs projetées des territoires éloignés occupent une place non négligeable. La douleur dentaire irradie souvent vers le cou ou la face. Dans une situation en miroir, des douleurs cervicales, auriculaires voire cardiaques peuvent se projeter vers des sites orofaciaux.

Nocicepteurs « peptidergiques » et « non peptidergiques »

En plus de leur classification selon leur diamètre, les fibres sensorielles amyéliniques peuvent être classées en fonction de leur profil neurochimique. On distingue ainsi deux sous-populations de fibres C nociceptives sensibles à la capsaïcine. Les premières, dites « peptidergiques », synthétisent notamment la substance P (SP) et le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), et sont sensibles au facteur de croissance NGF (*nerve growth factor*) dont elles expriment les récepteurs spécifiques. Ce sont ces fibres qui sont à l'origine de l'inflammation neurogène. Les secondes, dites « non peptidergiques » car elles n'expriment ni la SP ni le CGRP, sont également définies par la présence du proto-oncogène tyrosine-kinase RET, récepteur d'une autre famille de facteurs de croissance, celle du *glial derived neurotrophic factor* (GDNF), et d'une sous-classe de récepteurs purinergiques ($P2X_3$) (figure 10.3).

Ces deux sous-populations de fibres nociceptives cutanées se projettent différemment dans la corne postérieure de la moelle : dans les couches les plus superficielles I et IIo

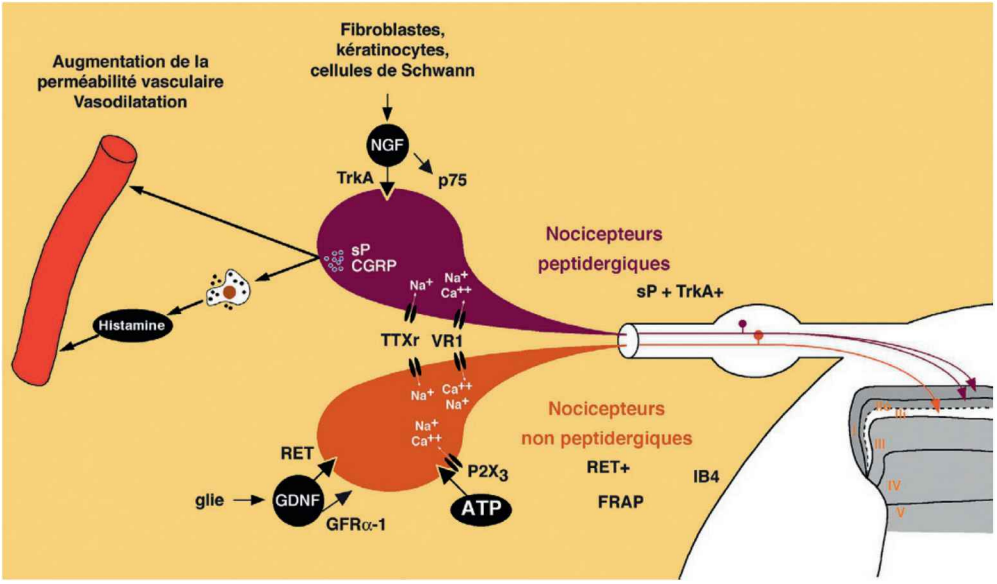


Figure 10.3 Nocicepteurs « peptidergiques » et « non peptidergiques ». Les fibres C activées par la capsaïcine peuvent se diviser en deux groupes. Le premier exprime des peptides, notamment la substance P (sP) et est sensible au *nerve growth factor* (NGF). Il est responsable de l'inflammation neurogène déclenchée par les peptides vasoactifs soit directement, soit indirectement en dégranulant les mastocytes, eux-mêmes libérant de l'histamine (partie gauche de la figure). Ces fibres se projettent dans les couches les plus superficielles I et IIo (*outer*) de la corne postérieure de la moelle (partie droite de la figure). Le second groupe, dit « non peptidergique » car il n'exprime ni la sP ni le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), est sensible à l'un des quatre *glial derived neurotrophic factors* (GDNF) au travers de leur récepteur spécifique commun, la tyrosine-kinase (trk) *rearranged in transfection* (RET). Ces fibres expriment en outre une sous-classe de récepteurs purinergiques (P2X3) dont le ligand naturel est l'adénosine triphosphate (ATP). Elles se projettent exclusivement dans la couche Iii (*inner*) de la corne postérieure de la moelle (partie droite de la figure). IB-4 : isolectine ; B-4 ; FRAP : *fluorid resistant acid phosphatase. Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

pour ce qui est des fibres peptidergiques et exclusivement dans la couche IIi pour les fibres non peptidergiques. Les couches I et IIo contiennent des neurones qui expriment le récepteur à la SP, appelé NK_1. La couche IIi ne contient que des interneurones dont les caractéristiques principales sont de répondre uniquement aux stimulus mécaniques non nociceptifs et d'exprimer la protéine kinase C (PKC) dont la synthèse est augmentée par l'injection sous-cutanée d'un agent inflammatoire.

Récepteurs élémentaires

Les développements récents de la biologie moléculaire ont permis d'identifier, de cloner puis d'étudier un certain nombre de récepteurs biochimiques qui tapissent la membrane des fibres afférentes primaires. Certains d'entre eux sont des transducteurs, c'est-à-dire qu'ils sont capables de transformer un stimulus physique en un courant dépolarisant cette membrane. Ces transducteurs élémentaires sont souvent spécifiques. C'est la mosaïque de récepteurs biochimiques spécialisés tapissant leur membrane qui est à l'origine du caractère polymodal de la majorité des nocicepteurs ainsi que de leur « plasticité ».

Récepteurs vanilloïdes (au piment)

Les vanilloïdes constituent une famille d'irritants naturels responsables de la saveur « piquante » des épices, dont le plus connu est la capsaïcine, extraite du piment, qui active essentiellement les fibres C polymodales, qu'elles soient cutanées, musculaires, articulaires ou viscérales. L'application de capsaïcine sur la peau abaisse le seuil de déclenchement de son récepteur, le récepteur ionotropique vanilloïde VR-1 ; la chaleur ambiante est alors suffisante pour l'activer, ce qui provoque une sensation de brûlure. VR-1 est un canal non sélectif laissant passer tous les cations, avec cependant une préférence pour le calcium, qui répond lorsque la température atteint ou dépasse 48 °C (figure 10.4).

Son seuil est également abaissé lorsque le récepteur est phosphorylé. Cette phosphorylation est déclenchée par l'intermédiaire d'une protéine kinase A, elle-même activée par les prostaglandines et la sérotonine, ou par l'intermédiaire

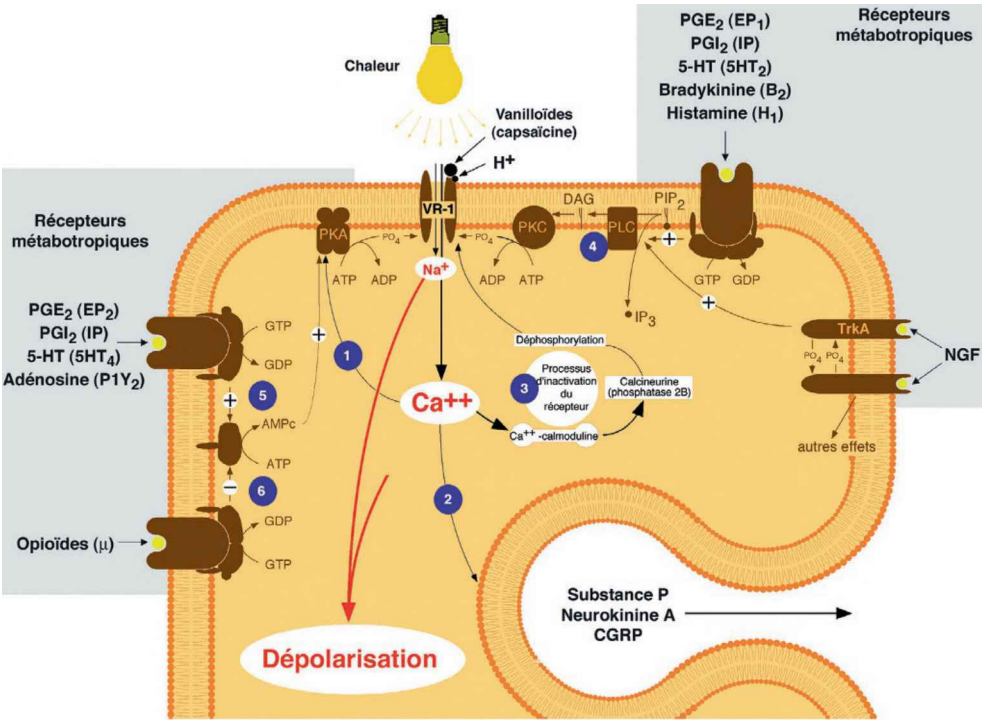


Figure 10.4 Récepteur à la capsaïcine (VR-1). Il s'agit d'une protéine-canal qui s'ouvre sous l'action de la chaleur. Le seuil de cette ouverture est déterminé par son environnement biochimique. Le récepteur est directement sensibilisé par le pH extracellulaire et les vallinoïdes, et indirectement par diverses substances inflammatoires. « Sensibilisé », le récepteur peut ainsi répondre à la chaleur ambiante. Cette propriété permet d'expliquer les effets bénéfiques du froid pour soulager certaines douleurs. L'entrée de calcium provoque une chaîne de réactions qui n'a rien de spécifique aux nocicepteurs : (1) amplification du phénomène par phosphorylation du récepteur au travers de protéines kinases, (2) exocytose, notamment de peptides, puis (3) inactivation par sa déphosphorylation déclenchée par la calcineurine, elle-même sous la dépendance du complexe Ca^{++}-calmoduline. Une propriété est plus caractéristique des nocicepteurs : le calcium cytosolique est essentiellement d'origine extracellulaire car il n'existe pas de réticulum endoplasmique dans les terminaisons libres. Les protéines kinases C (PKC) sont activées par une phospholipase C (PLC) (4), elle-même sous la dépendance d'un récepteur métabotropique (partie supérieure droite de la figure) et de tyrosines-kinases, tel TrkA, récepteur à haute affinité du *nerve growth factor* (NGF) (partie droite de la figure). Quant aux protéines kinases A (PKA), elles sont couplées à des récepteurs métabotropiques liés à des protéines G stimulatrices « Gs » (5) ou inhibitrices « Gi » (6) par l'intermédiaire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (partie gauche de la figure). PG : prostaglandine ; 5-HT : 5-hydroxytryptamine ; GDP : guanosine diphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; DAG : diacylglycérol ; PIP2 : phosphatidylinositol biphosphate ; IP_3 : inositol triphosphate. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

d'une protéine kinase C, elle-même activée par la bradykinine et l'histamine. L'activité du récepteur VR-1 est donc réglée avec finesse par son environnement biochimique, cette modulation se traduisant par exemple par la baisse du seuil de déclenchement du signal d'alarme en cas d'inflammation.

Récepteur à l'acidité

La superfamille des canaux sodiques bloqués par l'amiloride est dénommée ASIC (*acid-sensing ionic channel*). Six sous-types de récepteur ASIC ont été décrits, dont cinq sont exprimés dans les fibres afférentes primaires de petit diamètre. Ils s'activent dès que le pH atteint 6,9, une valeur qui n'est guère éloignée du pH physiologique. Le pH des tissus enflammés pouvant baisser jusqu'à 5,5, il en résulte que le moindre phénomène inflammatoire ou lésionnel s'accompagnera d'une activation de ces récepteurs. Il est en outre probable que la douleur déclenchée par un exercice musculaire violent et prolongé résulte des effets des acides carbonique et lactique sur ces récepteurs ASIC.

Récepteurs purinergiques

L'adénosine triphosphate (ATP) se lie aux récepteurs P2 (« récepteur purinergique 2 »), ionotropiques (P2X) ou métabotropiques (P2Y). Parmi les sept récepteurs ionotropiques de l'ATP clonés, six au moins sont exprimés dans les neurones sensoriels afférents. Le plus intéressant est sans doute le récepteur $P2X_3$ qui n'est exprimé que par les neurones « non peptidergiques » qu'il active, comme nous l'avons vu (voir figure 10.3). L'ATP est rapidement hydrolisée en adénosine, elle-même capable d'agir en synergie en se fixant au récepteur P1 (« récepteur purinergique 1 ») qui active les nocicepteurs.

Canaux sodiques voltage-dépendants

Quel que soit le neurone, l'ouverture de ces canaux sodiques dépendants du voltage déclenche des potentiels d'action lorsque sa membrane est suffisamment dépolarisée. Il s'agit en général de canaux à bas seuil dont la cinétique d'inactivation est rapide et que l'on peut bloquer par la tétrodotoxine (tétrodotoxine-sensible [TTXs]). Ils sont présents sur la membrane des terminaisons des fibres afférentes primaires, qu'elles soient ou non myélinisées. Les anti-arythmiques, les anticonvulsivants et les anesthésiques locaux bloquent principalement les canaux sodiques TTXs responsables du déclenchement du potentiel d'action. Les anesthésiques locaux sont couramment employés en anesthésie pour inhiber la transmission des influx nociceptifs durant l'intervention chirurgicale et réduire la douleur postopératoire (blocs nerveux).

Les fibres nociceptives amyéliniques présentent en outre la singularité de présenter au sein de leurs membranes des canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine (tétrodotoxine-résistant [TTXr]). À la différence des canaux TTXs, leur seuil est élevé et leur cinétique d'inactivation est lente. Les courants TTXr sont augmentés par plusieurs médiateurs « hyperalgésiques » par l'intermédiaire de protéines kinases A (prostaglandine, sérotonine) ou de protéines kinases C (bradykinine, histamine). La synthèse de canaux TTXr est augmentée au cours de l'inflammation. La mise au point d'antagonistes spécifiques de ces canaux représente une piste à suivre pour améliorer le traitement de la douleur.

Rôle de l'inflammation

La fonction chémoréceptrice des nocicepteurs est déterminante pour engendrer les douleurs inflammatoires et, du reste, on sait depuis longtemps que les extraits de tissus traumatisés sont eux-mêmes algogènes. En outre, les terminaisons nerveuses des fibres sensorielles sont protégées par une barrière, le périneurium, qui isole le tissu endoneurial en empêchant le passage des grosses molécules et des molécules hydrophiles comme les peptides. Lors d'une inflammation, la rupture de cette barrière facilite la diffusion de ces molécules et, par conséquent, leurs effets sur leurs cibles potentielles. Les substances algogènes peuvent être formées localement ou être circulantes, leur action étant alors facilitée par la fréquente contiguïté des terminaisons libres des fibres Aδ et C avec les artérioles et les veinules. L'inflammation résulte de la libération de diverses substances dont un bon nombre sont neuroactives (figure 10.5).

Ces substances peuvent être classées en trois groupes en fonction de leur principale origine : les cellules lésées, les cellules de la lignée inflammatoire et les nocicepteurs eux-mêmes. La lésion tissulaire est à l'origine de la libération d'ATP et d'ion H^+, seules substances excitatrices à proprement parler, les autres étant avant tout « sensibilisatrices ». Les ions H^+ activent le récepteur ASIC-1 et sensibilisent le récepteur VR-1. La liaison de ces deux récepteurs ainsi que celle de l'ATP ($P2X_3$) avec leurs ligands respectifs se traduit par l'ouverture de canaux cationiques qui dépolarise la terminaison libre de la fibre.

La bradykinine est un peptide formé sous l'action enzymatique des kallikréines plasmatique ou tissulaire à partir de deux α_2-globulines, elles-mêmes synthétisées dans le foie et appelées kininogènes. Les mastocytes libèrent l'histamine – prurigineuse puis douloureuse à concentration plus élevée – ainsi que la sérotonine, issues en outre des agrégats plaquettaires. La synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique est déclenchée dans les cellules exposées à des agents pro-inflammatoires – cytokines, mitogènes, endotoxines -par l'induction de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

Ces substances se lient à des récepteurs spécifiques pour phosphoryler des protéines kinases (A et C) qui vont :

- augmenter l'efficacité de canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine (TTXr) ;
- abaisser le seuil des récepteurs-transducteurs comme VR-1. Les macrophages libèrent des cytokines (*tumor necrosis factor* [TNF], interleukine [IL] 1, IL-6, IL-8) et des neurotrophines (NGF). Certaines de ces substances se lient à leur récepteur pour constituer un complexe qui est internalisé puis transporté vers le soma du neurone ganglionnaire rachidien.

Ainsi, le NGF se lie au récepteur à forte affinité TrkA pour constituer le complexe NGF/TrkA qui est transporté vers la cellule ganglionnaire pour y modifier la synthèse

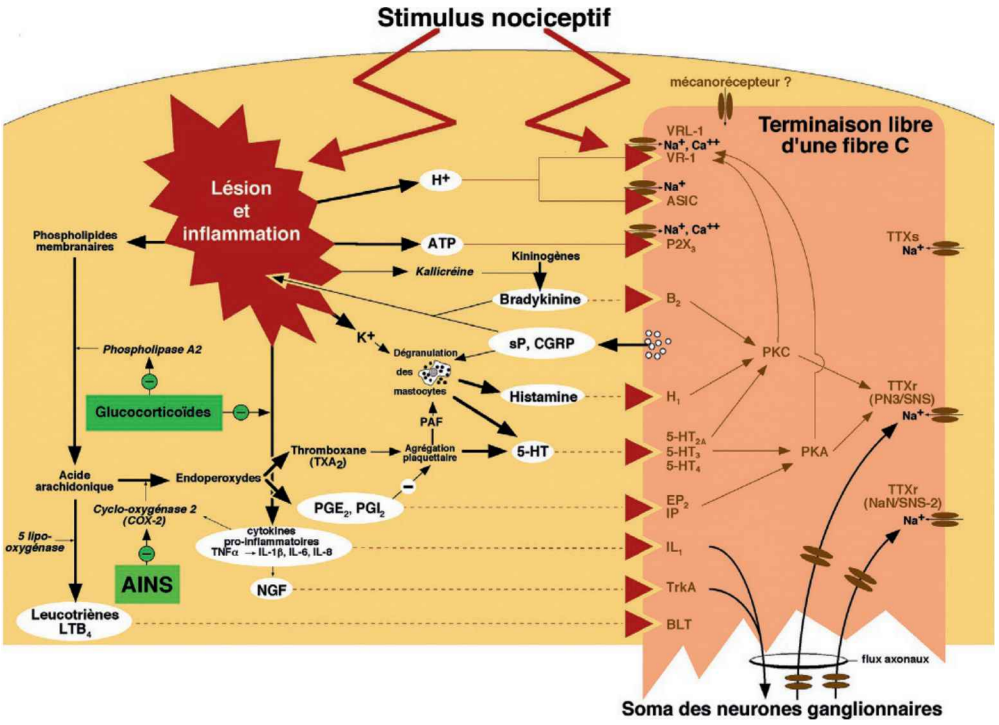


Figure 10.5 Récepteurs, nociception et inflammation. Cette figure représente les facteurs susceptibles d'activer (flèches continues) et/ou de sensibiliser (flèches avec tirets) les nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire. Trois groupes de facteurs interviennent. Les premiers – H^+, adénosine triphosphate (ATP) – sont directement liés à la lésion tissulaire et activent les nocicepteurs, déjà excités directement par le stimulus causal lui-même. Les seconds – bradykinine, histamine, sérotonine (5-HT), prostaglandines (PG), leucotriènes, cytokines pro-inflammatoires, facteur de croissance (*nerve growth factor* [NGF]) – sont liés aux processus inflammatoires : ils sensibilisent les nocicepteurs aux stimulus physiques et à l'action des autres substances. Les derniers sont des peptides – substance P (sP), neurokinine A, peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) – libérés par les nocicepteurs eux-mêmes. Les glucocorticoïdes bloquent la phospholipase A2 et, par conséquent, le métabolisme des leucotriènes et des prostaglandines alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne bloquent que la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). TNF : *tumor necrosis factor*; IL : interleukine; PAF : *platelet activating factor*; VRL : *vanilloid receptor-like*; ASIC : *acid-sensing ionic channel*; EP : récepteur de la prostaglandine E; IP : récepteur de la prostaglandine I; TTXr : tetrodotoxine-resistant; TTXs : tetrodotoxine-sensitive; SNS : canal sodique *sensory-neurone specific*. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

protéique, notamment accroître celle des canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine. Ces derniers empruntent ensuite le flux axonal rétrograde pour enrichir les terminaisons libres. Le troisième groupe de substances neuroactives sont des peptides – substance P, CGRP, neurokinine A – libérés par les nocicepteurs eux-mêmes et capables directement ou indirectement de les sensibiliser. L'amplification du message est alors assurée non seulement par leur libération au sein du foyer inflammatoire, mais également par le biais d'un recrutement supplémentaire de fibres adjacentes activées ou sensibilisées, notamment par le phénomène du réflexe d'axone.

C'est ce qu'on appelle l'inflammation neurogène (figure 10.6). Ainsi, les fibres afférentes primaires, elles aussi, contribuent à cette « soupe inflammatoire » en libérant des neuropeptides qui participent à la sensibilisation en « tache d'huile » des nocicepteurs.

Cet ensemble d'interactions neurochimiques subtiles fournit le substratum au phénomène d'hyperalgésie dont le point de départ concerne le tissu lésé (hyperalgésie primaire), mais aussi les tissus sains qui l'entourent (hyperalgésie secondaire). Ces données permettent en outre d'entrevoir le « cercle vicieux » que peut constituer la « soupe inflammatoire » dans certains états algiques.

Nocicepteurs « silencieux »

Les nocicepteurs « silencieux » représentent 10 à 20 % des fibres C dans la peau, les viscères et les articulations. Ils ne répondent d'ordinaire à aucun stimulus, mais sont « réveillés » au cours des processus inflammatoires ou, artificiellement, par la capsaïcine. Ils participent ainsi de façon très significative aux phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie.

Médiateurs de l'inflammation

Kinines

La bradykinine et la kallidine présentent une grande affinité pour le récepteur B2, le récepteur B1 étant activé de façon préférentielle par leurs métabolites respectifs. Le récepteur B2, constitutif, est responsable des effets à court terme de la bradykinine (figure 10.7) :

- stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-6, IL-1b, IL-8) ;
- stimulation de la libération d'acide arachidonique, ce qui a pour conséquence de favoriser la formation des prostaglandines ;

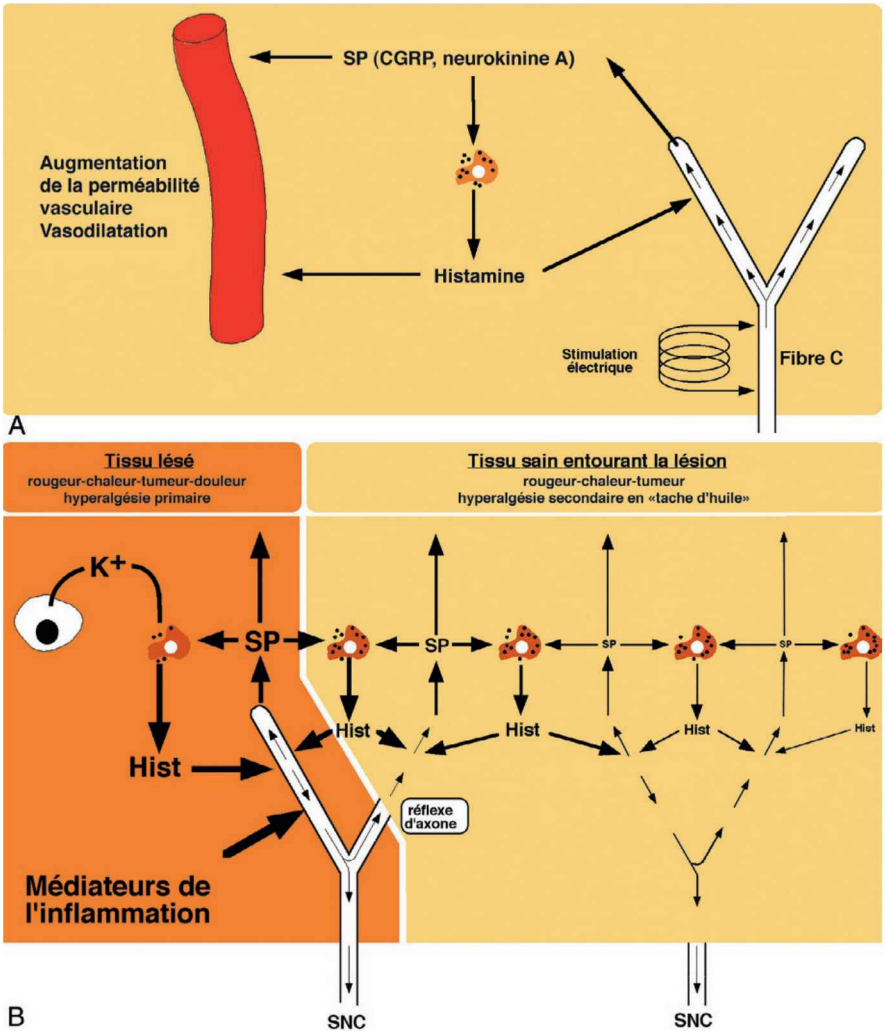


Figure 10.6 Inflammation neurogène. A. Inflammation neurogène « artificielle ». La stimulation du bout distal d'une racine postérieure ou d'un nerf périphérique provoque une activation antidromique des fibres dont une des conséquences est la libération de substance P (SP) par les terminaisons libres amyéliniques. La SP est directement responsable d'une vasodilatation, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une dégranulation des mastocytes. Cette dernière est à l'origine de la libération d'histamine qui va amplifier les processus vasculaires et sensibiliser les nocicepteurs. **B.** Inflammation neurogène liée à une lésion tissulaire. La partie gauche de la figure résume les processus qui se développent au sein du tissu lésé à l'origine de l'hyperalgésie primaire (voir A). Ces processus sont à l'origine de l'activation directe ou indirecte des nocicepteurs qui envoient leurs messages nociceptifs non seulement vers le système nerveux central (SNC), mais également via les réflexes d'axone, vers la périphérie. Il résulte de cette activation antidromique une libération de SP par les terminaisons libres amyéliniques. Ces mécanismes concernent non seulement les territoires adjacents lésés, ce qui crée un véritable cercle vicieux déjà évoqué dans la figure 10.5, mais aussi les territoires non lésés, à l'origine d'une hyperalgésie que certains auteurs nomment secondaire ou en « tache d'huile » (partie droite de la figure). CGRP : *calcitonin gene-related peptide*. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

- déclenchement de la libération de peptides (substance P, neurokinine A, CGRP) par les terminaisons libres des fibres afférentes primaires ;
- déclenchement de la libération de monoxyde d'azote (NO) ;
- dégranulation des mastocytes, ce qui a pour conséquence de libérer histamine et sérotonine ;
- phosphorylation du récepteur VR-1 par l'intermédiaire d'une isoforme de la PKC, ce qui a pour conséquence de le rendre sensible à la température ambiante. Quant au récepteur B1, il est quasi absent des tissus normaux, mais son expression est déclenchée par des agents inflammatoires comme les lipopolysaccharides, les cytokines, le NGF et la bradykinine elle-même en se liant au récepteur B1. Le récepteur B1, inductible et peu sujet au phénomène de désensibilisation, est donc responsable des effets à long terme de la bradykinine et pourrait prendre le relais du récepteur B2 désensibilisé. Il faut souligner le « piège » que représente le fait que c'est au travers de son propre récepteur qu'est déclenchée la synthèse du récepteur B1 : il s'agit là d'un authentique rétrocontrôle positif.

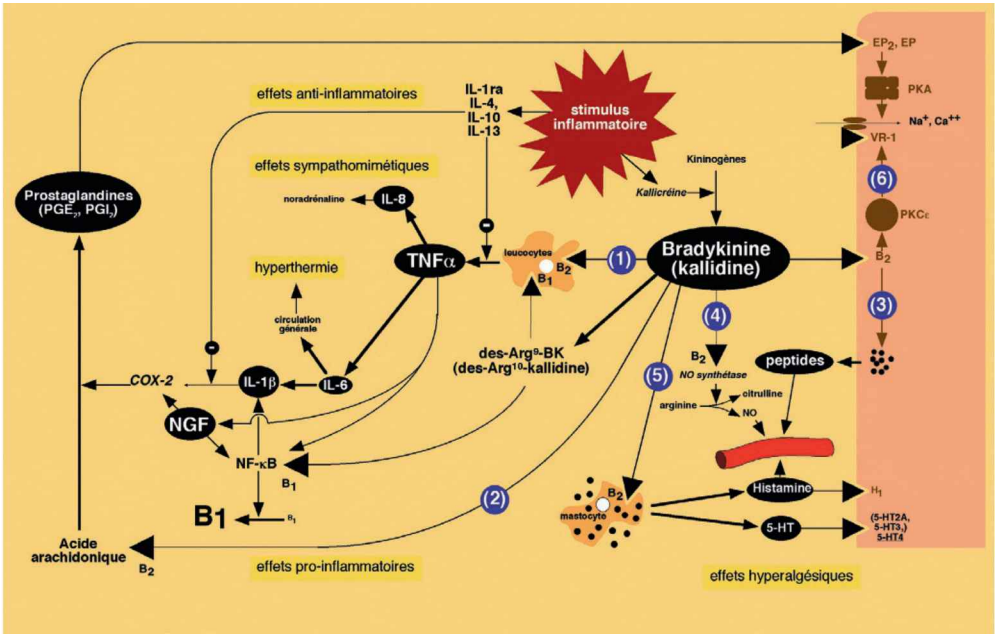


Figure 10.7 Kinines et chaîne des cytokines. Les cytokines sont avant tout pro-inflammatoires et hyperalgésiques, notamment par la chaîne *tumor necrosis factor* (TNFα) → interleukine (IL)6 → IL-1b, à l'origine de l'induction de la synthèse de cyclo-oxygénase (COX-2) et donc de la libération de prostaglandines (PG). Par l'intermédiaire d'IL-8, TNFα est en outre à l'origine d'une libération d'amines sympathomimétiques. Ces mécanismes sont freinés par des cytokines anti-inflammatoires, notamment IL-1ra, IL-4, IL-10 et IL-13. C'est la bradykinine (ou la kallidine chez l'homme) qui déclenche la chaîne des cytokines pro-inflammatoires. Elle stimule aussi la libération d'acide arachidonique, ce qui a pour conséquence de favoriser la formation des PG. Elle déclenche la libération de peptides (substance P [sP], neurokinine A, *calcitonin gene-related peptide* [CGRP]) par les terminaisons libres des fibres afférentes primaires et stimule la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Elle provoque la dégranulation des mastocytes, ce qui a pour conséquence de libérer histamine et sérotonine. Enfin, la bradykinine est à l'origine de la phosphorylation du récepteur VR-1, ce qui a pour conséquence de le rendre sensible à la température ambiante. Bradykinine et kallidine présentent une grande affinité pour le récepteur B2, constitutif, le récepteur B1 étant activé de façon préférentielle par leurs métabolites respectifs. La synthèse du récepteur B1, quasi inexistant dans les tissus normaux, est déclenchée par le facteur nucléaire NF-jB. Ce dernier est lui-même activé par de nombreux facteurs endogènes, notamment la bradykinine TNFα et *nerve growth factor* (NGF). PK : protéine-kinase ; EP : récepteur de la PGE. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

Cytokines

Les cytokines sont de petites protéines libérées par les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Certaines d'entre elles sont pro-inflammatoires (TNFα, IL-1b, IL-8), d'autres en revanche sont anti-inflamatoires (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13) et les dernières cumulent les deux propriétés. Devenue circulante, IL-6 est susceptible de générer une réponse fébrile parfois déclenchée par une inflammation locale. Les cytokines pro-inflammatoires sont à l'origine de la libération de prostaglandines et des amines sympathomimétiques ; elles forment par conséquent avec les kinines le lien entre la lésion tissulaire et la réponse inflammatoire. La puissance de leurs effets hyperalgésiques peut être classée de la façon suivante : IL-1b > TNFα >> IL-8 >> IL-6. Il convient d'y adjoindre dans certains cas l'intervention du système sympathique sollicité par l'IL-8.

Prostanoïdes

Les prostanoïdes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la COX. On sait qu'il en existe deux isoformes, COX-1 et COX-2, dont l'affinité pour les substrats et l'activité enzymatique sont voisines, mais dont la localisation et la régulation de synthèse sont différentes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) « classiques » sont, pour la plupart, des inhibiteurs plus puissants de la COX-1 que de la COX-2.

Récemment, des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été commercialisés. Aux doses préconisées et dans les indications rhumatologiques retenues, ils se révèlent aussi efficaces que les AINS non sélectifs avec une incidence faible des complications gastro-intestinales. Cependant, si l'amélioration de la tolérance digestive est une avancée thérapeutique importante, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer sur le long terme les effets de l'inhibition de la synthèse physiologique de COX-2. Les prostanoïdes interagissent avec des protéines G au travers de huit récepteurs spécifiques.

Trois d'entre eux nous intéressent plus particulièrement dans la mesure où ils sensibilisent les fibres afférentes primaires : EP1 et EP2, récepteurs de la prostaglandine E2 (PGE2) et IP, récepteur de la prostaglandine I2 (PGI2) aussi dénommée prostacycline. Ces phénomènes de sensibilisation s'exercent par l'intermédiaire des protéines kinases : PKA couplée aux récepteurs EP2 et IP, et PKC couplée aux récepteurs EP1 et IP. La chaîne biochimique se traduit in fine par la phosphorylation de certaines protéines membranaires, c'est-à-dire par l'ouverture (récepteurs VR-1, canaux sodiques TTX-r, canaux calciques) ou la fermeture (canaux potassiques) de canaux. En outre, le NO pourrait faciliter ces mécanismes.

À cette étape, il nous faut mentionner une propriété de COX-2 qui n'a pas reçu l'attention qu'elle mériterait, peut-être du fait de son caractère a priori paradoxal : ses propriétés

anti-inflammatoires. Celles-ci ont été décrites au cours de la phase de résorption spontanée qui suit invariablement toute réaction inflammatoire aiguë. Ces mécanismes expliquent certains effets pro-inflammatoires des inhibiteurs de COX-2 et, peut-être, l'effet « plafond » caractéristique des AINS.

Neurotrophines

La fonction des neurotrophines perdure bien au-delà de la période de développement, leurs effets étant radicalement modifiés. NGF, BDNF et NT-4/5 déclenchent des phénomènes d'hyperalgésie en se liant à leurs récepteurs spécifiques, des tyrosine-kinases (trkA, trkB et NT-4/5). Au cours de l'inflammation, on constate une augmentation de la synthèse de NGF qui est secondaire à la libération de cytokines et d'interleukines par les cellules inflammatoires.

Issu de la liaison du NGF avec son récepteur à haute affinité trkA (voir la partie inférieure droite de la figure 10.5), le complexe NGF/trkA est internalisé puis transporté vers le corps cellulaire du neurone situé dans le ganglion rachidien pour y modifier la transcription des précurseurs de différents peptides (augmentation : substance P, CGRP ; diminution : VIP, CCK, NPY, GAL), de facteurs trophiques (GDNF, BDNF) et de canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine. Ce mécanisme contribue très certainement à certains effets hyperalgésiques à long terme. Sous l'influence du NGF, c'est au tour du BDNF d'être surexprimé au niveau des fibres C peptidergiques. Libéré au niveau de la corne postérieure de la moelle, il se lie au récepteur à forte affinité TrkB pour phosphoryler le récepteur NMDA par l'intermédiaire d'une PKC. Aussi doit-on sans doute considérer le BDNF comme un élément clé du déclenchement des phénomènes de « sensibilisation centrale » par les phénomènes inflammatoires.

Peptides

Lors d'une stimulation nociceptive, l'influx nerveux se propage non seulement vers la moelle, mais aussi, de façon antidromique, vers les autres terminaisons libres de la même fibre (réflexe d'axone). Ces dernières vont libérer des peptides (substance P, CGRP, neurokinine A), entraînant une vasodilatation et une dégranulation des mastocytes, elle-même à l'origine d'une libération localisée d'histamine (voir figure 10.6) cette chaîne d'événements, appelée « inflammation neurogène », est à l'origine de l'hyperalgésie « en tache d'huile » ou « secondaire ».

Protéases

Les protéases exercent leurs effets en se liant à des récepteurs spécifiques de surface couplés aux protéines G, les *protease-activated receptors* dont on connaît quatre représentants (PAR_{1-4}) initialisés par activité protéolytique d'enzymes comme la thrombine ou la trypsine. Elles sont présentes sur l'endothélium vasculaire, les cellules inflammatoires, les plaquettes et les terminaisons des fibres afférents primaires. Leur activation déclenche l'ensemble des signes classiques de l'inflammation. En outre, PAR_1 et PAR_2, co-exprimés dans les neurones afférents primaires avec le CGRP et la substance P, provoquent la libération de ces derniers par un mécanisme dépendant du calcium. On peut donc aussi les considérer comme médiateurs de l'inflammation neurogène. Au total, elles participent aux mécanismes responsables de l'hyperalgésie d'origine inflammatoire. Du reste, leur administration locale provoque une hyperalgésie de longue durée.

Récepteurs NMDA et AMPA/kaïnate

On sait aujourd'hui que la membrane des fibres afférentes primaires et des terminaisons sympathiques exprime des récepteurs glutamatergiques, essentiellement ionotropiques (AMPA/kaïnate et NMDA). La densité de ces récepteurs augmente au cours de l'inflammation. Or, si la noradrénaline n'excite pas les nocicepteurs dans les conditions normales, elle en devient capable lorsqu'un processus inflammatoire a été enclenché. Agissant de concert, l'ensemble de ces phénomènes se potentialise pour augmenter l'activité nociceptive. Au même titre que les peptides, la source des acides aminés excitateurs est à rechercher dans les fibres afférentes sensorielles elles-mêmes. Il s'agit à nouveau d'un mécanisme local d'auto-entretien de l'activité nociceptive.

Récepteurs adrénergiques

Nous venons de rappeler que la noradrénaline n'excite pas directement les nocicepteurs ; il en est de même de l'adrénaline. Celles-ci peuvent en revanche les sensibiliser dans certaines circonstances, génératrices alors d'effets hyperalgésiques. De tels effets s'exercent probablement par l'intermédiaire de protéines kinases, essentiellement PKA et dans une moindre mesure PKC, qui régulent les canaux sodiques résistants à la tétrodotoxine. On conçoit que le stress par exemple soit ainsi, dès le niveau périphérique, un facteur d'amplification des messages nociceptifs.

Opioïdes

Des récepteurs opioïdes sont présents sur les terminaisons périphériques des fibres sensorielles : un tiers environ des fibres C est pourvu de récepteurs *d* et/ou *m*. Ces récepteurs pourraient contribuer à l'action antinociceptive périphérique des opioïdes, cette dernière ne s'exprimant significativement qu'en cas d'inflammation. Les récepteurs opioïdes peuvent être activés par des agonistes exogènes – les ligands m apparaissant les plus efficaces à cet égard – ou par des peptides opioïdes endogènes libérés localement par des cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes). Ces dernières ne sont pas les seules sources d'opioïdes endogènes périphériques puisqu'un nombre non négligeable de fibres afférentes primaires contient de la met-enképhaline. Leur implication dans la modulation de la réponse inflammatoire et de la douleur est très probable.

Effets à court terme des agents inflammatoires

Parmi tous les agents inflammatoires, certains vont activer directement les fibres afférentes primaires en dépolarisant les terminaisons libres. C'est le cas des protons et de l'ATP, nous l'avons vu. C'est aussi celui de la chaleur, l'un des signes

cardinaux de l'inflammation. Les autres vont sensibiliser ces terminaisons en les rendant plus réactives aux agents dépolarisants, qu'ils soient chimiques ou physiques. Cette sensibilisation peut s'effectuer par deux types de mécanismes. Le premier consiste en une amplification du potentiel générateur déclenché au niveau des récepteurs-canaux par le stimulus. Le second consiste en une modification de l'excitabilité de la membrane, l'abaissement du seuil d'ouverture des canaux sodiques dépendants du voltage, donc du seuil de déclenchement des potentiels d'action. Ces mécanismes sont parfois directs, mais sont le plus souvent sous la dépendance d'une chaîne de seconds messagers dont les plus notables sont des kinases qui phosphorylent les récepteurs. Ces protéines kinases sont par exemple activées par les prostaglandines, la sérotonine, la bradykinine ou l'histamine.

Nous nous trouvons ici confrontés à un système de régulation très sophistiqué, asservi à de nombreuses variables de l'environnement physique et chimique de la terminaison libre du récepteur sensoriel, elle-même tapissée, rappelons-le, d'une mosaïque de récepteurs biochimiques et de seconds messagers. Cette sophistication, également caractérisée par la redondance et l'asservissement à des boucles de rétroaction, est à l'origine de la subtilité des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie.

Effets à long terme des agents inflammatoires

Un certain nombre de molécules ont la capacité de provoquer depuis la périphérie des changements de synthèse protéique au niveau des noyaux des neurones sensoriels primaires situés dans les ganglions rachidiens. Ainsi en est-il du NGF qui, une fois libéré, se lie aux récepteurs de haute affinité TrkA, nous l'avons vu. Le complexe NGF-TrkA est ensuite internalisé et transporté jusqu'au corps cellulaire du neurone pour agir sur la transcription génique en activant une chaîne de signaux intracellulaires. Ces changements vont se traduire par une augmentation de la synthèse de canaux ioniques et de précurseurs de certains peptides qui vont ensuite être transportés de façon rétrograde vers les terminaisons périphériques et/ou de façon orthograde vers les terminaisons centrales. Ainsi pourra-t-on observer finalement une augmentation 1) du nombre de canaux ioniques (VR-1, Na-TTXr) et de la concentration en peptides (substance P, neurokinine A, CGRP) à la périphérie ; et 2) de la concentration en BDNF au niveau central. En modifiant le phénotype, ces mécanismes vont contribuer à pérenniser sur le long terme l'inflammation et l'hyperalgésie primaire et secondaire.

Mécanismes spinaux impliqués dans la nociception

Projections spinales des fibres périphériques

La très grande majorité des fibres afférentes primaires atteignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens.

Les fibres Aβ qui acheminent, rappelons-le, les informations tactiles et proprioceptives, envoient leurs axones en partie vers la substance grise médullaire de la corne postérieure (couches III à V mais centré sur IV ; figure 10.8) dont les terminaisons sont étalées sur plusieurs segments et en partie via les cordons postérieurs vers les noyaux correspondants situés dans la partie caudale du bulbe. Il s'agit des noyaux *gracilis* (de Goll), où transitent les informations issues du membre inférieur et du tronc, et *cuneatus* (de Burdach), où transitent les informations issues du membre supérieur, du cou et de la région occipitale (figure 10.9A). Les neurones de ces noyaux envoient leurs axones vers le thalamus latéral via le lemnisque médian – d'où le nom de système lemniscal –, après avoir décussé au niveau bulbaire. Les neurones du thalamus latéral se projettent vers le cortex somesthésique primaire (SI). Il s'agit d'un système très rapide de communication : l'information concernant

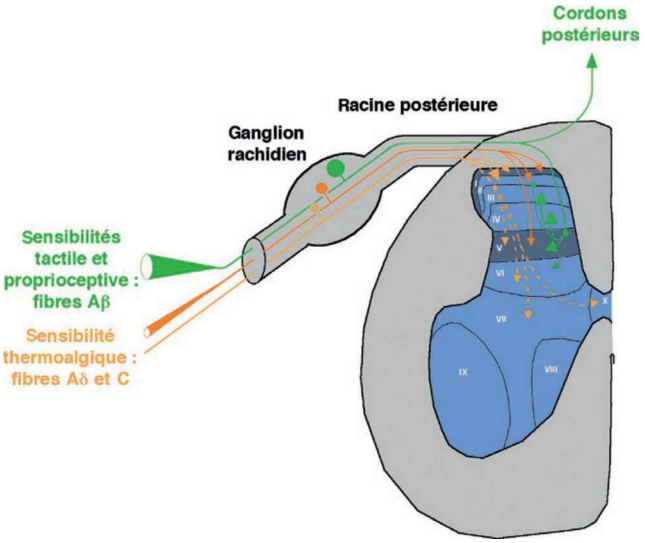


Figure 10.8 Schéma des projections centrales des fibres cutanées chez l'animal. Les fibres périphériques cutanées entrent dans le système nerveux central par les racines postérieures pour se distribuer dans la moelle et l'encéphale. Leur corps cellulaire (cellules dites « en T ») se trouve dans le ganglion rachidien correspondant (ou le ganglion de Gasser pour le système trigéminal). La substance grise médullaire a été subdivisée en 10 couches : les cinq premières couches correspondent à la corne postérieure, les couches VI-VII à la zone intermédiaire, les couches VIII-IX à la corne antérieure et la couche X à la zone péri-épendymaire. Les couches I et II sont parfois dénommées zone marginale et substance gélatineuse. Les fibres myélinisées de grand diamètre Ab se divisent en deux contingents. Le premier emprunte les cordons postérieurs pour activer le système lemniscal responsable des sensibilités tactiles et proprioceptives (voir figure 10.9A). Le second bifurque pour entrer sur plusieurs segments rostraux et caudaux dans la substance grise médullaire et se terminer dans les couches III-V et dans une bien moindre mesure II et VI. Les fibres myélinisées de petit diamètre Aδ ne se projettent que localement vers les couches I, V et, dans une moindre mesure, II de la corne postérieure. Les fibres non myélinisées C, après avoir cheminé sur quelques segments dans le tractus de Lissauer, se projettent essentiellement vers les couches I et II lorsqu'elles sont d'origine cutanée mais aussi V-VII et X lorsqu'elles sont d'origine viscérale (pointillés). *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

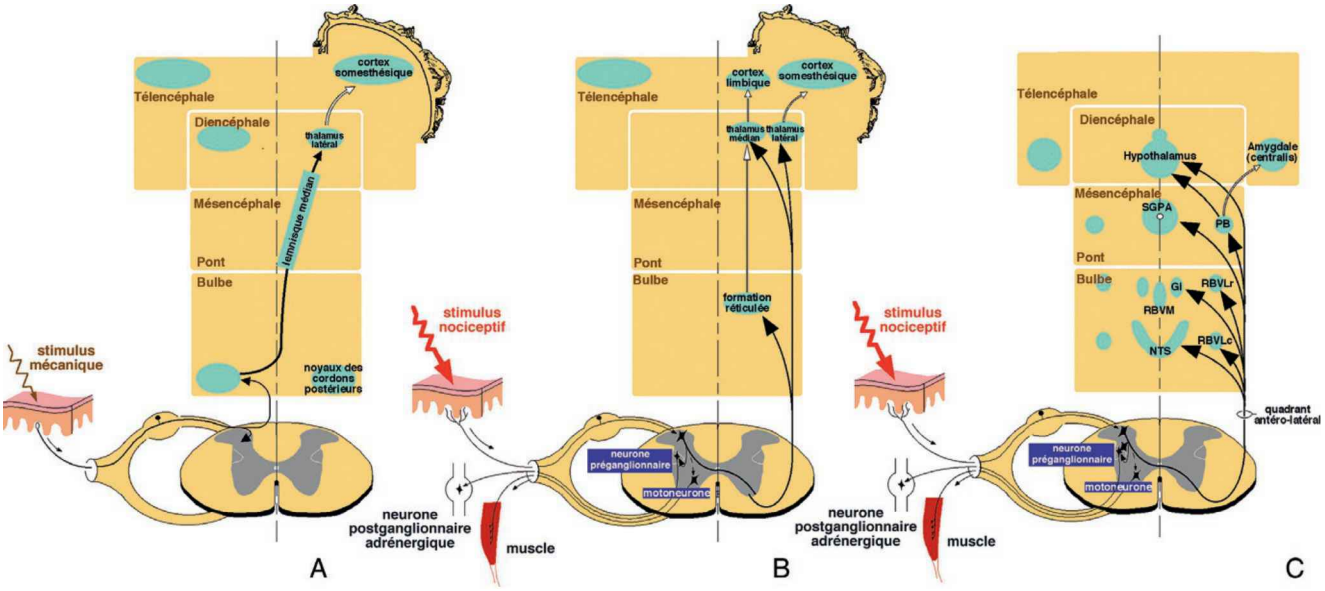


Figure 10.9 Voies somesthésiques ascendantes. A. Système lemniscal. **B.** Voies spinoréticulaire et spinothalamique (système extralemniscal cheminant dans le quadrant antérolatéral). **C.** Autres voies se terminant dans le tronc cérébral. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

la localisation sur le corps (somatotopie), l'intensité et la durée du stimulus atteint le cortex cérébral après deux relais seulement. Tout au long de ce système, l'organisation somatotopique est conservée de telle sorte que les informations précises concernant chaque région du corps sont envoyées vers une région corticale bien définie, chacune représentée sur l'homonculus de la partie supérieure droite de la figure 10.9A en fonction de son importance.

Les fibres Aδ et C, quant à elles, se divisent en une branche ascendante et une branche descendante qui émettent des collatérales vers la corne postérieure de la moelle sur quelques segments adjacents. On y constate une convergence anatomique des afférences nociceptives cutanées, musculaires et viscérales dans les couches I et V (voir figure 10.8). On constate également une forte dispersion rostrocaudale des afférences.

Particularités du système trigéminal

La sensibilité de la face et des cavités buccale et nasale est assurée pour l'essentiel par les trois branches du nerf trijumeau (V) qui se regroupent dans le ganglion de Gasser, ce dernier renfermant les corps cellulaires des fibres afférentes. Dans le tronc cérébral, les fibres se séparent en un contingent qui emprunte la « racine ascendante » pour se rendre au noyau principal et un contingent qui emprunte une « racine descendante » pour émettre des collatérales vers le noyau spinal auquel il est accolé. Le noyau principal constitue le maillon essentiel de la transmission des messages tactiles orofaciaux et le noyau spinal, celui des informations thermiques et algiques. On les assimile du reste respectivement aux noyaux des cordons postérieurs et à la corne postérieure qui jouent un rôle équivalent pour le tronc et les membres.

Libération des neuromédiateurs dans la moelle

Deux groupes principaux de substances sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux (figure 10.10) : les acides aminés excitateurs comme le glutamate, qui sont les neurotransmetteurs à proprement parler, et des neuropeptides qui modulent les effets des premiers. Leur libération, par exocytose des vésicules synaptiques, est déclenchée par le calcium cytosolique des terminaisons des fibres afférentes primaires. Les neuropeptides sont très nombreux (substance P, somatostatine, CGRP, cholecystokinine [CCK], neurokinine A, etc.) et pourraient jouer le rôle de neuromodulateurs, c'est-à-dire de substances endogènes qui, sans avoir d'effets propres, modulent les effets excitateurs ou inhibiteurs des neurotransmetteurs (acides aminés excitateurs et inhibiteurs).

Canaux calciques

La libération des neuromédiateurs et neuromodulateurs est avant tout déterminée par la concentration du calcium présynaptique, elle-même sous la dépendance de courants calciques qui parcourent des canaux spécifiques. Les canaux calciques dépendants du voltage à haut seuil L-, N- et P/Q- sont présents dans la corne postérieure de la moelle, les deux derniers étant très abondants sur les fibres afférentes primaires. Les canaux L-, « stationnaires », sont sensibles à certains agonistes et antagonistes dérivés de la dihydropyridine (nifédipine) ; les canaux N-, « intermédiaires », sont bloqués par la ω-conotoxine ; les canaux P/Q- sont bloqués par la ω-agatoxine.

Récepteurs présynaptiques

La concentration de calcium cytosolique présynaptique est régulée par un certain nombre de mécanismes qui vont favoriser ou inhiber la libération des neuromédiateurs et neuromodulateurs. Ces mécanismes, pour la plupart connus de longue date, sont déclenchés par des récepteurs spécifiques. Parmi les premiers, « pronociceptifs », nous citerons l'ATP (et les récepteurs P2X), la sérotonine (et les récepteurs 5-HT_3) et les prostaglandines (et les récepteurs EP). Parmi les seconds, « antinociceptifs », nous citerons le GABA (et les récepteurs $GABA_B$), la noradrénaline (et les récepteurs α_2),

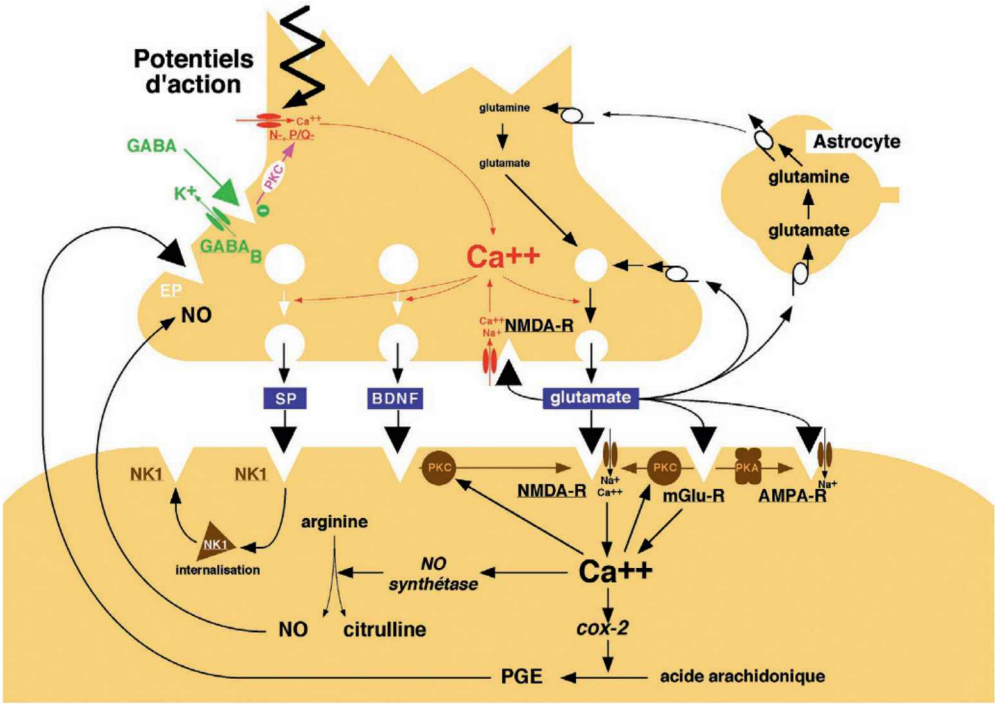


Figure 10.10 Libération des neuromédiateurs et neuromodulateurs par les terminaisons centrales des fibres afférentes primaires. La survenue de potentiels d'action au niveau des membranes des terminaisons provoque l'ouverture de canaux calciques dépendants du voltage (partie supérieure gauche de la figure). L'augmentation de la concentration calcique va déclencher la libération d'un certain nombre de médiateurs dont le glutamate. Ce dernier va interagir avec trois types de récepteurs postsynaptiques, de droite à gauche : récepteur ionotropique acide-2-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone (AMPA)/kaïnate (AMPA-R) qui ouvre un canal sodique ; récepteur métabotropique (mGlu-R) qui sensibilise le récepteur AMPA/kaïnate par une protéine kinase A (PKA) et le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par une protéine kinase C (PKC) ; récepteur NMDA qui ouvre un canal anionique, préférentiellement calcique. En outre, le glutamate libéré dans la fente synaptique va se fixer sur des récepteurs présynaptiques pour favoriser sa propre libération ou être capturé par des transporteurs actifs situés sur les membranes de la terminaison et des astrocytes qui l'entourent (partie droite de la figure). Les peptides, notamment la substance P (SP), sont également libérés. Le complexe ligand-récepteur SP/NK1 s'internalise rapidement pour être recyclé ultérieurement. Sous l'influence du *nerve growth factor* (NGF), le *brain-derivated neurotrophic factor* (BDNF) est surexprimé par les phénomènes inflammatoires périphériques. Il se lie au récepteur à forte affinité tyrosine-kinase B (TrkB) pour phosphoryler le récepteur NMDA par l'intermédiaire d'une PKC. L'ensemble de ces phénomènes déterminés avant tout par la concentration de calcium présynaptique se trouvent sous la dépendance de nombreux mécanismes qui vont favoriser ou inhiber la libération des neuromédiateurs et neuromodulateurs (voir le texte). Ils ne sont représentés ici que par le récepteur acide gamma-amino-butyrique (GABA)A afin de ne pas surcharger la figure. Enfin, le calcium cytosolique de l'élément postsynaptique active la production de monoxyde d'azote (NO) et de cyclo-oxygénase (COX)-2. De concert avec les récepteurs NMDA présynaptiques, prostaglandines (PG) E et NO favorisent l'entrée de calcium dans l'élément présynaptique. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

la sérotonine (et les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}) et les opioïdes (dans l'ordre de leur importance, les récepteurs $\mu >> \delta > \kappa$).

Effets des acides aminés excitateurs

Les récepteurs du glutamate et de l'aspartate sont répartis en trois grandes familles (figure 10.11). Les deux premiers comprennent un canal ionique qui règle l'entrée des cations dans la cellule. On distingue, selon leurs ligands, les récepteurs AMPA/kaïnate (AMPA = amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone) et les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Les troisièmes sont des récepteurs « métabotropiques ».

Le récepteur NMDA a particulièrement retenu l'attention car il est bloqué au repos par un ion magnésium qui n'est évincé du canal que lorsque 1) la membrane du neurone est suffisamment dépolarisée et 2) deux molécules de glutamate et deux molécules de glycine, son co-agoniste, le stimulent. Cela peut arriver par exemple à la suite de l'application d'un stimulus nociceptif particulièrement intense ou prolongé. On attribue au récepteur NMDA un rôle central dans l'hyperalgésie d'origine centrale et dans l'évolution de la douleur vers la chronicité, d'autant que sa stimulation provoque des modifications à long terme de l'excitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle.

Il existe plusieurs sous-familles de récepteurs « métabotropiques » liés à une protéine G. Certains (mGluR1 et mGluR5) sont localisés sur les membranes pré- et postsynaptiques et sont couplés à une chaîne de réactions excitatrices intracellulaires : soit activation d'une phospholipase C, activation d'une PKC puis phosphorylation du récepteur NMDA ; soit production d'AMP cyclique, activation d'une PKA puis phosphorylation du récepteur AMPA/kaïnate. Au total, ces récepteurs métabotropiques sont à l'origine d'une augmentation de calcium cytosolique et d'une amplification des effets des récepteurs ionotropiques du glutamate.

Ces « seconds messagers » intracellulaires, qui ne sont du reste nullement spécifiques de la nociception, entraînent un ensemble d'événements cellulaires, notamment la

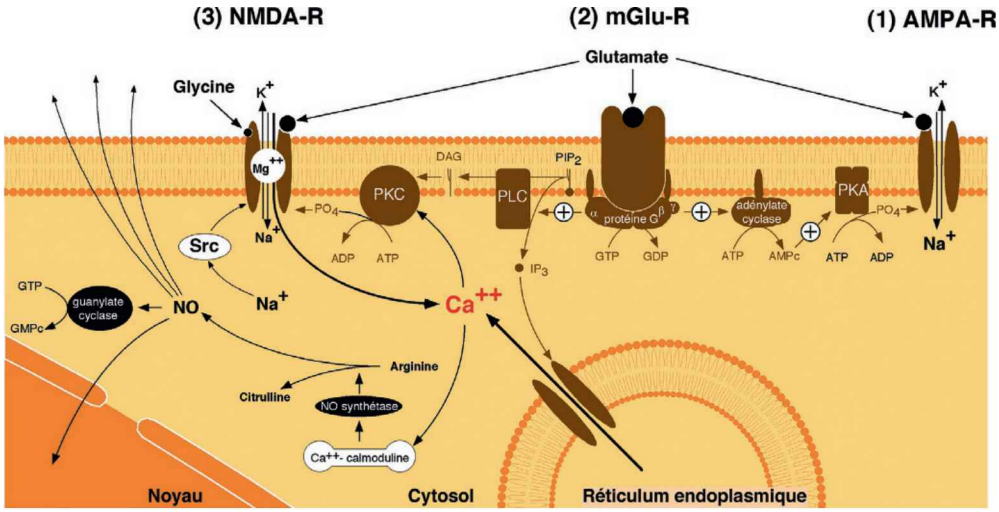


Figure 10.11 Récepteurs glutamatergiques. Le glutamate se lie avec trois types de récepteurs, de droite à gauche : 1) le récepteur ionotropique acide-2-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone (AMPA)/kaïnate (AMPA-R) qui ouvre un canal sodique ; 2) le récepteur métabotropique (mGlu-R) qui active une protéine G et 3) le récepteur ionotropique N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui ouvre un canal anionique, préférentiellement calcique. La fonction de la protéine G du récepteur métabotropique est double. D'une part, elle active (de gauche à droite) une adénylate-cyclase, elle-même activant une protéine-kinase A (PKA) qui, en fin de compte, sensibilise le récepteur AMPA-R en le phosphorylant. D'autre part, elle active (de droite à gauche) une phospholipase C (PLC), responsable de la formation de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP_3) à partir du phosphatidylinositol biphosphate (PIP_2). Le DAG active une protéine kinase C (PKC), responsable de la phosphorylation du récepteur NMDA. L'IP_3 mobilise les réserves calciques intracellulaires contenues dans le réticulum endoplasmique. La forte concentration de calcium intracellulaire active la NO-synthétase, source d'une production de NO intracellulaire à partir de l'arginine. Le NO augmente localement le taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) par l'activation de la guanylate cyclase. Il est en outre très diffusible et peut atteindre des éléments présynaptiques, des cellules gliales ou le noyau du neurone. Il y contribue à modifier l'expression de certains gènes. Au repos, le récepteur NMDA est bloqué par un ion Mg^{++}. La liaison sur le récepteur de deux molécules de glutamate et deux molécules de son co-agoniste, la glycine, évince le magnésium du canal. Ce dernier, « voltage-dépendant », pourra alors s'ouvrir si le potentiel de membrane du neurone a atteint un niveau suffisant. AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; GDP : guanosine diphosphate ; GTP : guanosine triphosphate. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

production de NO et de COX-2, cette dernière, constitutive dans la moelle, provoquant la synthèse de prostaglandines. Après diffusion vers l'élément présynaptique, NO et prostaglandines y favorisent l'entrée de calcium. Il s'agit là typiquement de rétrocontrôles positifs qui, de concert avec les récepteurs NMDA présynaptiques, forment un nouveau « cercle vicieux » par lequel le glutamate favorise sa propre libération, ce qui pourrait provoquer des phénomènes de sensibilisation à long terme. Le paracétamol est capable de rompre ce cercle vicieux en inhibant au niveau central la synthèse de prostaglandines et de NO.

Le processus d'inactivation du glutamate est simple : libéré dans la fente synaptique, il est capturé par des transporteurs actifs situés sur les membranes de la terminaison de la fibre afférente primaire et des astrocytes qui l'entourent. Ces derniers le transforment en glutamine qui est libérée puis recapturée de façon active par les fibres afférentes primaires, elles-mêmes la retransformant en glutamate (partie droite de la figure 10.10).

Effets des peptides

Le rôle de neuromédiateur de la substance P au niveau des terminaisons centrales des fibres afférentes primaires fines a fait long feu, comme en témoignent les échecs retentissants des essais cliniques de ses antagonistes en tant qu'analgésiques. Il est vraisemblable cependant qu'elle module la transmission synaptique au travers d'une PKC en phosphorylant les récepteurs NMDA. Mais comme le complexe ligand-récepteur SP/NK1 s'internalise très rapidement, on ne peut pas être surpris par la fugacité de ses effets. Il est frappant à cet égard de noter que les souris transgéniques n'exprimant pas la substance P ou son récepteur NK1 sont à l'origine de résultats confus et contradictoires pour ce qui est de la nociception, mais convergents et homogènes en ce qui concerne l'abolition de l'inflammation neurogène. Le rôle de la substance P « périphérique » est donc, quant à lui, bien confirmé.

Conclusion sur le premier neurone

Le lecteur a remarqué la multiplicité des mécanismes modulateurs élémentaires qui s'exercent aux deux extrémités de ce neurone. Lors d'un traumatisme tissulaire, les nocicepteurs sont activés et sensibilisés non seulement par les substances libérées au sein du foyer inflammatoire, mais également par le biais d'un recrutement supplémentaire de fibres adjacentes, notamment par le phénomène du réflexe d'axone. Cet ensemble d'interactions neurochimiques subtiles fournit le substratum au phénomène d'hyperalgésie. Les « cercles vicieux » ne sont pas cantonnés à la périphérie. Les rétrocontrôles positifs exercés par les récepteurs NMDA, les prostaglandines et le NO sur les terminaisons centrales présynaptiques en sont un

exemple. Ces considérations invitent ainsi à relativiser l'origine « périphérique » ou « centrale » des phénomènes de sensibilisation.

Neurones spinaux impliqués dans la transmission de l'information nociceptive

Deux catégories principales de neurones répondant à des stimulus nociceptifs se dégagent de l'ensemble des études électrophysiologiques consacrées à la corne postérieure : les premiers sont spécifiquement activés par ces stimulus (« neurones spécifiquement nociceptifs »); les seconds y répondent de façon préférentielle mais non exclusive (« neurones à convergence »). Leurs champs récepteurs excitateurs (zone corporelle déclenchant une activité neuronale) sont relativement restreints et bien localisés.

Les neurones nociceptifs spécifiques sont essentiellement localisés dans la couche I de la moelle. Certains répondent exclusivement à un type de stimulus nociceptif, thermique ou mécanique par exemple. Leur champ récepteur est de petite taille et ils ne sont activés que par les fibres Aδ et/ou C.

Les neurones nociceptifs non spécifiques sont encore appelés neurones à convergence ou neurones à large gamme dynamique (*wide dynamic range* [WDR]). Ils sont principalement localisés dans la couche V de Rexed, mais aussi dans les couches plus superficielles. Leur champ récepteur cutané présente un gradient de sensibilité : dans la partie centrale, tout stimulus, nociceptif ou non, active le neurone; dans une zone plus périphérique, seules les stimulations nociceptives mettant en jeu des fibres Aδ ou C déclenchent une activité neuronale (figure 10.12). Comme nous le verrons plus loin, ils présentent également un champ récepteur inhibiteur (zone corporelle déclenchant une inhibition de leur activité neuronale).

Compte tenu du recouvrement des champs excitateurs, l'organisation spatiale de la convergence joue probablement un rôle essentiel dans l'élaboration du message issu de cette classe de neurones. En effet, appliqué sur un territoire donné, un stimulus non nociceptif n'activera qu'un nombre restreint de neurones, ceux dont le centre du champ excitateur est situé sur ce territoire (figure 10.13A). En revanche, un stimulus nociceptif appliqué sur le même territoire activera non seulement ces mêmes neurones, mais également les marges de beaucoup d'autres (figure 10.13B). Ce n'est donc pas seulement en simples termes d'activité neuronale qu'il faut raisonner pour tenter de comprendre le rôle de ces neurones, mais aussi en termes de populations neuronales et d'interactions dynamiques s'exerçant entre elles.

Plasticité de l'activité neuronale

Concevoir ce système en termes de réseaux dynamiques devient incontournable lorsque l'on tient compte du fait que la taille des champs excitateurs de ces neurones est susceptible d'être modifiée. La convergence anatomique des influx d'origine périphérique sur un même neurone est en réalité beaucoup plus étendue que celle que l'on constate au premier abord. En effet, dans les conditions physiologiques normales, un stimulus nociceptif active non seulement de façon patente un groupe de neurones (qui émettent alors des potentiels d'action), mais aussi de façon sous-liminaire une large frange de neurones adjacents (insuffisamment dépolarisés pour émettre des potentiels d'action). Au cours de processus pathologiques, qu'ils soient d'origine périphérique ou centrale, cette frange de neurones quiescents pourrait devenir suffisamment dépolarisée pour émettre des potentiels d'action et, ainsi, amplifier le transfert de l'information.

Une sensibilisation des mécanismes excitateurs ou un déficit des mécanismes inhibiteurs se traduira donc à la fois par une augmentation de l'activité et de la taille de la population de neurones concernés par le foyer douloureux. Cette information élaborée dans la moelle est ensuite transmise au cerveau, où elle est décodée sous la forme d'une hyperalgésie. L'hyperalgésie secondaire pourrait ainsi s'expliquer aussi par une augmentation de la convergence des influx

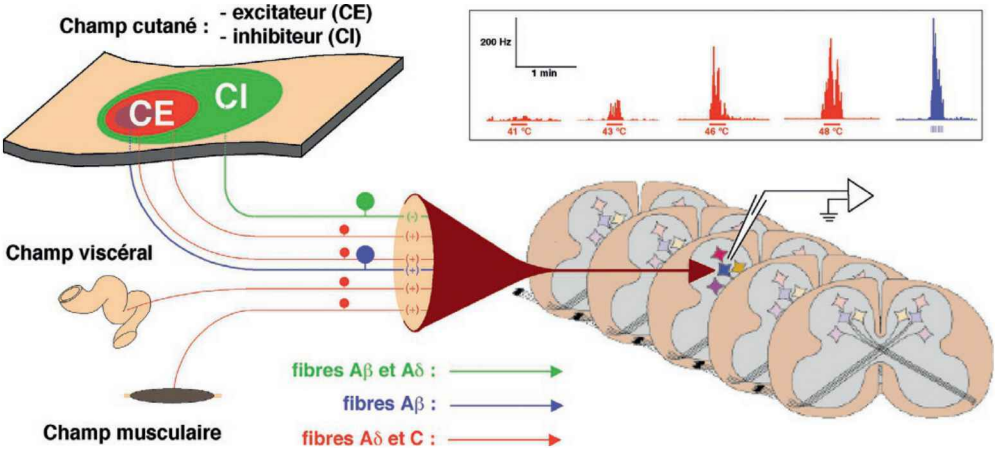


Figure 10.12 Organisation schématique des influences périphériques s'exerçant sur les neurones à convergence. Leur champ périphérique est complexe. Il comprend toujours une partie cutanée, elle-même composée d'un champ excitateur (CE) dont le centre (zone hachurée) est activé par des stimulus nociceptifs et non nociceptifs et la périphérie (zone rouge) n'est activée que par des stimulations intenses, et très souvent d'un champ inhibiteur (CI, zone verte) qui n'est activé que par des stimulus non nociceptifs, surtout s'ils sont appliqués de façon répétitive et rapide (frottements, vibrations, etc.). Il comprend aussi fréquemment des parties viscérale et parfois musculaire qui ne sont activées que par des stimulus à caractère nociceptif. On constate donc une singulière convergence d'informations sur un même neurone. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

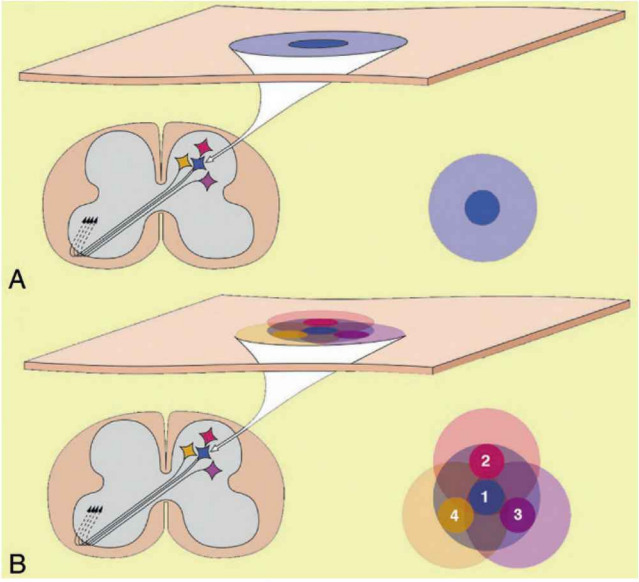


Figure 10.13 Organisation spatiale théorique du champ excitateur cutané d'un neurone à convergence. A. Un stimulus nociceptif appliqué sur une quelconque partie de ce champ excitateur (représenté en bleu) active le neurone, mais le centre (foncé) est, de plus, sensible aux stimulus non nociceptifs (conditions expérimentales standard : enregistrement d'un seul neurone). **B.** En réalité, les champs excitateurs se recouvrent les uns les autres de telle sorte qu'un stimulus nociceptif active non seulement le centre d'un certain nombre de champs récepteurs (représenté ici par la surface 1), mais également les marges de beaucoup d'autres (représentés ici par les surfaces 2, 3 et 4). Appliqué sur une surface donnée (ici au centre du champ 1), un stimulus nociceptif activera donc de nombreux neurones à convergence (ici 4) alors qu'un stimulus non nociceptif en activera beaucoup moins (ici 1). *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

périphériques vers les neurones de la corne postérieure résultant de l'hyperexcitabilité neuronale. Ce mécanisme (« sensibilisation centrale ») épaulerait alors les mécanismes périphériques de recrutement supplémentaire de fibres adjacentes au foyer primaire, fondés sur le réflexe d'axone, nous l'avons vu. En outre, le déficit des mécanismes inhibiteurs pourra se traduire par le déclenchement d'une importante activité neuronale par des stimulus anodins. Cette information, élaborée dans la moelle, puis transmise au cerveau, peut alors y être décodée sous la forme d'une allodynie.

Des phénomènes de sommation temporelle complètent ces phénomènes de sommation spatiale. Sur le plan expérimental, lorsqu'un stimulus nociceptif bref (généralement électrique) est répété à fréquence rapide (> 0,3 Hz), la réponse neuronale augmente d'un stimulus au suivant, du moins lorsque l'on considère les premières réponses. L'origine de ce phénomène, appelé « *wind-up* », est à rechercher dans le fait que les potentiels postsynaptiques générés par l'activation des fibres C sont lents et que, par conséquent, l'arrivée d'une nouvelle volée afférente produit son effet avant que la membrane du neurone ne soit entièrement revenue à son potentiel de repos. Ainsi, la succession de volées afférentes se traduit par une dépolarisation de plus en plus importante. Par analogie avec la potentialisation à long terme observée dans l'hippocampe, à laquelle on attribue un rôle important dans la mémoire, et compte tenu du rôle des récepteurs NMDA dans le *wind-up*, certains ont attribué à ce mécanisme un rôle central dans la douleur chronique.

Une autre propriété importante des neurones à convergence (qu'ils partagent avec certains neurones nociceptifs spécifiques) réside dans leur capacité d'être activés par des stimulus nociceptifs d'origine cutanée et viscérale. On parlera de convergence viscérosomatique. Certains sont également activés par des stimulus nociceptifs d'origine musculaire. Ces convergences permettent d'expliquer le phénomène de douleur projetée (irradiation douloureuse vers le membre supérieur gauche dans l'angine de poitrine, douleur testiculaire de la colique néphrétique, douleur scapulaire droite de la lithiase vésiculaire, etc.), souvent essentiel au diagnostic de certaines affections. On peut souligner à cet égard la faculté des neurones à convergence de saisir la globalité des informations issues de l'interface avec les milieux extérieur (la peau) et intérieur (les viscères, les muscles). Dans le premier cas, ces informations englobent l'ensemble du spectre somesthésique ; dans le second, elles semblent concerner avant tout la nociception. L'ensemble de ces informations constitue une « activité somesthésique de base », dont le rôle fonctionnel pourrait être d'informer le cerveau qu'aucune perturbation particulière de l'organisme n'est générée par le milieu extérieur ou intérieur. Il est ainsi possible que ces neurones jouent un rôle essentiel dans l'élaboration du schéma corporel, peut-être en « habillant » le schéma postural.

Après intégration par les neurones de la corne postérieure, les messages nociceptifs vont être orientés simultanément dans deux directions différentes : la première, vers les motoneurones des muscles fléchisseurs, est à l'origine des activités réflexes que nous appellerons le transfert spinal ; la seconde, vers les structures supraspinales, s'inscrit dans un processus que nous appellerons le transfert vers le cerveau.

Activités réflexes ou transfert spinal

Ces réflexes, encore appelés réflexes extéroceptifs, comprennent toutes les activités motrices déclenchées par des messages afférents provenant de la peau ou des tissus sous-cutanés et relayés dans la moelle (figure 10.14A). C'est ainsi que, chez le chien, un réflexe de retrait d'une patte postérieure ne peut être obtenu que par des stimulations nociceptives des coussinets plantaires de cette même patte. Ce réflexe de flexion correspond à une réaction de protection de l'organisme vis-à-vis d'un stimulus potentiellement dangereux pour son intégrité. Le mouvement réflexe résulte de la contraction d'un ensemble de muscles fléchisseurs et du relâchement d'un ensemble correspondant de muscles extenseurs. En outre, l'activation des muscles extenseurs (« antigravitaires ») et l'inhibition des muscles fléchisseurs, observées en station verticale, sont renforcées par le transfert du poids d'une jambe sur celle qui devient porteuse. D'une façon générale, les « réflexes nociceptifs de retrait » sont organisés de façon « modulaire » : qu'ils soient fléchisseurs, extenseurs ou autres (supinateurs, pronateurs, etc.), les muscles d'un membre se contractent lors de la

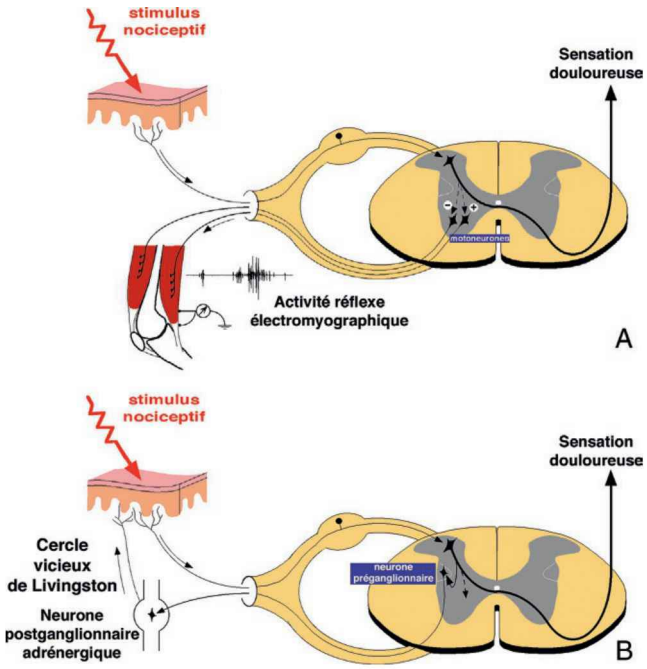


Figure 10.14 Activités réflexes. Les messages nociceptifs véhiculés par des fibres Aδ et C empruntent les racines postérieures après avoir cheminé dans les nerfs. Ils vont activer des neurones de la corne postérieure dont le rôle est de transférer ces informations d'une part vers l'encéphale (trait plein), et d'autre part vers des neurones médullaires (tirets) pour participer à des réflexes somatiques (A) et végétatifs (B). **A.** Réflexes somatiques. L'activation des motoneurones par les neurones de la corne postérieure s'effectue par une voie polysynaptique. Cette activation déclenche une activité dans un groupe de muscles capable de provoquer un mouvement qui éloigne la région stimulée du stimulus nociceptif. Ce mouvement résulte en réalité d'un mécanisme plus complexe associant des phénomènes excitateurs et inhibiteurs, ces derniers concernant notamment les muscles antagonistes (non représentés). **B.** Cercle vicieux de Livingston. Outre des réflexes extéroceptifs, l'activation des neurones de la corne postérieure par les stimulus nociceptifs est également capable de déclencher des réflexes végétatifs organisés au niveau spinal. Ils activent alors les neurones préganglionnaires situés dans la colonne intermédiolatérale de la substance grise qui vont activer les neurones postganglionnaires des ganglions sympathiques. La libération de noradrénaline à la périphérie sensibilise les nocicepteurs, ce qui provoque une augmentation supplémentaire des influx nociceptifs vers la corne postérieure et une aggravation de la douleur. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

stimulation nociceptive d'une région bien déterminée de la peau. Chaque muscle possède ainsi un « champ récepteur cutané nociceptif » organisé de telle façon qu'il se soustrait au stimulus nociceptif par le mouvement qu'il déclenche.

Transfert vers l'encéphale

Des observations anatomocliniques (syndrome de Brown-Séquard, syringomyélie, syndrome cordonal postérieur) effectuées depuis longtemps chez l'homme (figure 10.15) ont permis d'affirmer que la majeure partie des messages nociceptifs croisent la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure, après avoir été relayés par les neurones de la corne postérieure, puis empruntent les voies

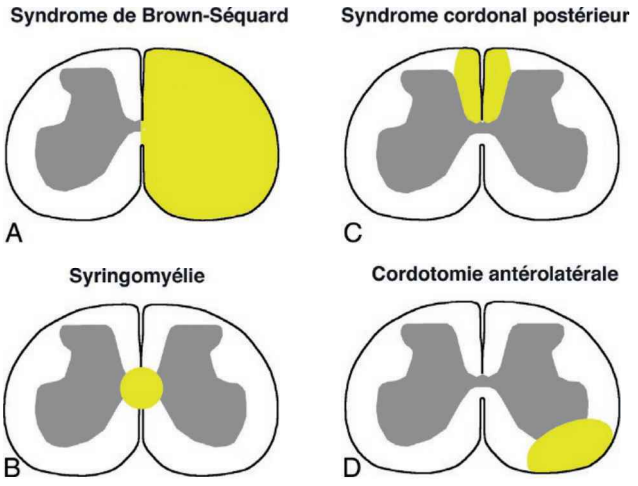


Figure 10.15 Schémas des lésions médullaires ayant permis de jeter les bases de l'organisation des « voies de la douleur » dès le début de notre siècle. A. Hémisection de la moelle à l'origine du syndrome de Brown-Séquard. **B.** Syringomyélie. **C.** Syndrome cordonal postérieur. **D.** Cordotomie antérolatérale. La majeure partie des messages nociceptifs croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure après avoir été relayés par les neurones de la corne postérieure. Des observations anatomocliniques effectuées chez l'homme ont permis d'attribuer un rôle majeur aux voies ascendantes antérolatérales dans la transmission des messages nociceptifs de l'étage spinal vers les centres supérieurs. Il est cependant vraisemblable que d'autres faisceaux médullaires ascendants suppléent la voie antérolatérale, du moins dans certains cas. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

ascendantes antérolatérales. En particulier, la lésion de la partie superficielle du quadrant antérolatéral provoque une analgésie controlatérale de longue durée. Il est cependant vraisemblable que d'autres faisceaux médullaires ascendants suppléent, du moins dans certains cas, le contingent antérolatéral.

En volume, c'est la formation réticulée bulbaire qui reçoit la majorité des projections issues du quadrant antérolatéral. Schématiquement (voir figure 10.9B, C), les neurones nociceptifs se projettent principalement vers la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus, mais aussi vers le noyau du faisceau solitaire et le bulbe ventrolatéral. Bien que ne participant pas directement à la perception douloureuse, ces derniers interviennent dans les réactions neurovégétatives qui l'accompagnent, notamment l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (figure 10.16). On constate ainsi que l'organisation de ces projections est bien différente de celle qui transmet les informations tactiles et proprioceptives au travers du système lemniscal : elle concerne de nombreuses structures étagées à tous les niveaux hiérarchiques du système nerveux central, de telle sorte que c'est le cerveau dans son ensemble, depuis le bulbe jusqu'au cortex cérébral, qui est informé de la survenue d'un événement nociceptif.

Faisceau spinothalamique

Le faisceau spinothalamique rassemble des neurones qui cheminent dans le quadrant antérolatéral de la moelle, du côté controlatéral à leur site d'origine. Les neurones issus de

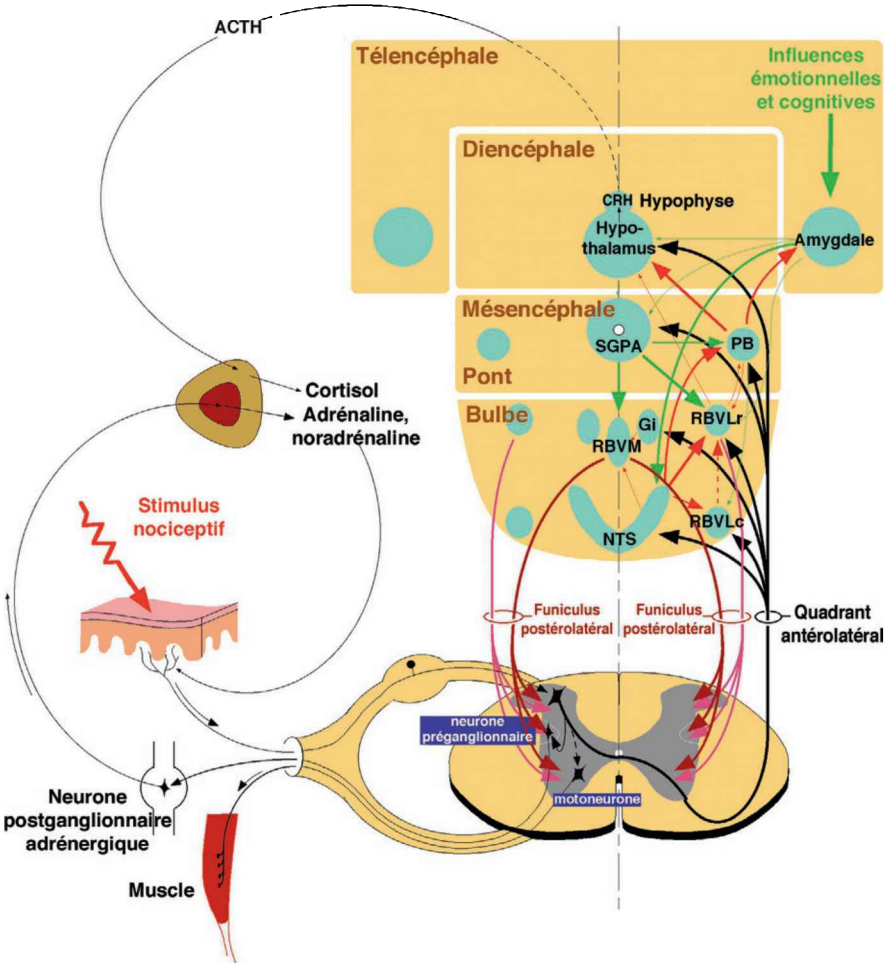


Figure 10.16 Rapports anatomiques et fonctionnels entre systèmes nociceptif et végétatif. Les messages nociceptifs qui n'empruntent pas les voies spinothalamiques et spino-réticulo-thalamiques (voies ascendantes représentées à droite) activent de façon directe ou indirecte de nombreux centres cérébraux. Ces derniers sont impliqués, également de façon directe ou indirecte, dans les régulations végétatives, notamment les contrôles cardiovasculaires dont le principal effecteur est constitué par le bulbe ventrolatéral qui commande les neurones préganglionnaires sympathiques (voies descendantes activatrices issues de la région bulbaire ventrolatérale rostrale [RBVLr]). Ainsi la pression artérielle est-elle non seulement sous l'influence des barorécepteurs et des chémorécepteurs, mais aussi du système sensoriel. En outre, c'est par l'intermédiaire de l'amygdale qu'elle se trouve également sous la dépendance des états mentaux et émotionnels. On notera le pivot de redistribution de l'information nociceptive que constituent la substance grise périaqueducale (SGPA) et la région bulbaire ventromédiane (RBVM) dont le rôle ne se restreint donc pas au seul contrôle des activités neuronales de la corne postérieure de la moelle (voies descendantes inhibitrices dans le faisceau postérolatéral). Les régulations parasympathiques centrées sur le noyau du faisceau solitaire ne sont pas représentées (afférences issues des nerfs facial, glossopharyngien et vague [VII, IX et X] et efférences vers les noyaux ambigu et moteur dorsal du vague). L'aire parabrachiale (PB) et l'amygdale contrôlent en outre certaines activités hypothalamiques, notamment l'axe hypothalamohypophysaire corticotrope (représenté à gauche du schéma). On comprend au travers de ce schéma l'intimité des rapports entre stress et douleur. GI : noyau gigantocellulaire ; NTS : noyau du tractus solitaire. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

la corne postérieure (faisceau néo-spino-thalamique, selon la dénomination ancienne) se projettent sur le thalamus latéral (noyau ventro-postéro-latéral et groupe postérieur). Les neurones issus des couches VII et VIII de la corne antérieure (faisceau paléo-spino-thalamique, selon la dénomination ancienne) se terminent dans les régions médianes du thalamus (noyau central latéral). Il existe cependant un certain recouvrement entre ces deux populations puisque certains neurones projettent à la fois sur les parties latérale et médiane du thalamus. Un contingent particulier issu de la couche I se projette vers le *nucleus submedius* (Sm) et la partie postérieure du noyau ventromédian (VMpo).

Faisceau spinoréticulaire

Les mêmes régions de la substance grise médullaire donnent naissance à des neurones spinoréticulaires dont les axones cheminent également dans le quadrant antérolatéral. C'est donc par un abus de langage que les termes de faisceau spinothalamique et quadrant antérolatéral sont parfois considérés comme équivalents. Les régions cibles du faisceau spinoréticulaire sont les noyaux gigantocellulaire et réticulaire latéral, qui reçoivent des fibres issues de la corne antérieure, et une région très caudale, dénommée *subnucleus reticularis dorsalis*, qui reçoit des fibres issues des couches I et V-VII. La mise en évidence de fibres ascendantes se

projetant à la fois aux niveaux réticulaire et thalamique est une preuve anatomique supplémentaire de la complémentarité de ces deux systèmes.

Faisceaux spino-(ponto)mésencéphaliques

Les faisceaux spino-(ponto)mésencéphaliques projettent essentiellement sur deux structures du tronc cérébral : la substance grise périaqueducale (SGPA) et l'aire parabrachiale, située dans la région dorsolatérale du pont. L'aire parabrachiale reçoit des informations en provenance de la couche I de la moelle par des fibres qui cheminent dans le funicule postérolatéral.

Autres faisceaux

Pour être complet, mentionnons quelques faisceaux dont l'existence n'est étayée que par l'expérimentation animale. Ainsi, les neurones à convergence pourraient également envoyer des messages nociceptifs vers les centres supérieurs, notamment thalamiques, via le faisceau spinocervical (de Morin) et les cordons postérieurs. Quant aux neurones de la corne ventrale, ils projettent essentiellement sur la formation réticulée bulbaire et le thalamus médian. Enfin, l'ensemble des neurones nociceptifs spinaux se projette vers le noyau du tractus solitaire. Bien que ne participant probablement pas directement à la perception douloureuse, ce dernier faisceau pourrait intervenir dans les réactions neurovégétatives qui l'accompagnent, notamment l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Mécanismes cérébraux impliqués dans la nociception

Nous venons de souligner la multiplicité des voies ascendantes susceptibles d'acheminer les messages nociceptifs vers le cerveau. L'étage le plus étudié y est sans conteste le thalamus, où se trouvent les relais majeurs de toutes les informations sensorielles vers le cortex cérébral. C'est ainsi que les messages qui génèrent les sensations tactiles et proprioceptives relaient dans les noyaux des cordons postérieurs puis dans le thalamus latéral (noyaux ventro-postéro-latéral [VPL] et ventro-postéro-médian [VPM] pour le corps et la sphère trigéminale, respectivement) pour se projeter de façon somatotopique vers le cortex somesthésique, nous l'avons vu. Quant aux messages nociceptifs, ils atteignent le thalamus directement – voies spinothalamiques – ou indirectement, après relais dans la formation réticulée – voies spino-réticulo-thalamiques. Les relais bulbaires et pontomésencéphaliques sont cependant des structures largement impliquées, elles aussi, dans les processus de traitement de l'information nociceptive.

Relais réticulaires spécifiques

La formation réticulée contient de nombreux neurones activés par stimulation nociceptive, mais qui le sont également par d'autres modalités sensorielles, visuelle et auditive par exemple. Cependant, le *subnucleus reticularis dorsalis*, situé dans la partie caudale du bulbe, pourrait jouer un rôle spécifique dans la douleur. Ses neurones sont activés de façon quasi exclusive par les stimulus nociceptifs quelles que soient leur nature et la partie du corps concernée. L'information somatotopique y est donc perdue, mais l'intensité des stimulus y est fidèlement encodée. Les neurones de ce noyau se projettent massivement vers le thalamus médian et constituent par conséquent le maillon intermédiaire des voies spino-réticulo-thalamiques. Ils émettent également des axones vers tous les segments de la moelle ; ils jouent par conséquent un rôle important dans des mécanismes spino-bulbo-spinaux de régulation. On peut souligner leur position stratégique à cet égard, quasi à la jonction entre la moelle et le cerveau, leur conférant le rôle d'un centre de distribution de l'information nociceptive vers les régions rostrales et caudales du système nerveux central. Cette fonction est contrôlée par des régions bien délimitées des cortex frontal, pariétal et insulaire.

Relais bulbaires, pontiques et mésencéphaliques

Si l'on peut rencontrer des neurones répondant aux stimulus nociceptifs dans la formation réticulée et la SGPA, la région pontomésencéphalique la plus intéressante à cet égard est sans conteste l'aire parabrachiale latérale qui reçoit directement les informations issues des couches I de la corne postérieure de la moelle. On y enregistre de nombreux neurones nociceptifs dont les champs sont de taille variable mais sans organisation somatotopique, sinon de façon très grossière. Les cibles majeures de projection de ces neurones sont le noyau central de l'amygdale et l'hypothalamus ; il semble donc raisonnable de leur attribuer un rôle important dans les processus végétatifs, émotionnels et endocriniens liés à la douleur.

Mais ce ne sont pas les seuls, comme en témoigne la figure 10.16. En effet, les informations nociceptives parviennent également au bulbe ventrolatéral qui commande les neurones préganglionnaires sympathiques et au noyau du faisceau solitaire, principale source de régulation du système parasympathique via les noyaux ambigu et moteur dorsal du vague. Au total, le tronc cérébral est le siège d'un intime enchevêtrement des systèmes nociceptifs et végétatifs, ce qui suggère l'apparentement de la nociception à un système homéostasique plus vaste. Ainsi la pression artérielle est-elle sous l'influence non seulement des barorécepteurs et des chémorécepteurs, mais aussi du système sensoriel. Elle se trouve également sous la dépendance des états mentaux et émotionnels par l'intermédiaire de l'amygdale.

Les deux régions médianes que sont la SGPA et la région bulbaire rostroventrale redistribuent l'information nociceptive vers quelques cibles privilégiées, notamment la moelle. L'aire parabrachiale et l'amygdale peuvent en outre influencer l'axe hypothalamohypophysaire corticotrope, soulignant, s'il en était besoin, l'intimité des rapports entre stress et douleur.

Relais thalamiques

Nous avons déjà abordé la complexité de l'organisation thalamique en soulignant la multiplicité des voies susceptibles d'y acheminer le message nociceptif. Celles-ci sont

schématiquement de deux types dont les propriétés fonctionnelles sont différentes :

- les voies qui se terminent dans le thalamus latéral où une certaine somatotopie est conservée. On admet classiquement que la composante sensorielle discriminative de la douleur s'exprime grâce aux neurones des noyaux VPL pour le corps et VPM pour la sphère trigéminale ;
- les voies qui se terminent dans le thalamus médian, essentiellement dans les noyaux intralaminaires et *submedius*. Les propriétés des neurones enregistrés dans ces noyaux sont comparables à celles des neurones enregistrés dans les noyaux ventromédian et parafasciculaire qui, eux, ne reçoivent pas de fibres afférentes directes depuis la moelle, mais indirectes via la formation réticulée (voies spino-réticulo-thalamiques). Comme leurs champs récepteurs périphériques sont diffus, il semble bien difficile de leur attribuer un rôle dans l'élaboration de la composante sensorielle discriminative de la douleur. En revanche, en raison de leurs projections vers des aires corticales motrices, prémotrices et fronto-orbitaires, ils pourraient intervenir dans l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur.

Relais corticaux

En couplant les techniques d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire (fRMN) et de tomographie par émission de positons (TEP), on a pu montrer que les cortex somesthésiques primaire et secondaire sont bien activés par des stimulations nociceptives, mais dans une moindre mesure que les cortex cingulaire et insulaire (figure 10.17). Rappelons que ces derniers appartiennent, avec le cortex fronto-orbitaire et l'aire temporo-hippocampique (5e circonvolution temporale), au système limbique dont le rôle est primordial dans la genèse des émotions. C'est en fin de compte un ensemble d'aires cérébrales qui concourent probablement à l'élaboration de la perception de douleur. L'idée d'un « centre » de la douleur est d'ailleurs abandonnée depuis longtemps, le « cerveau douloureux », reflet du « corps douloureux », tendant de plus en plus à envahir des zones qui, bien que circonscrites, sont disséminées dans le cerveau tout entier. À proprement parler et par définition, il n'y a douleur que lorsque certaines informations (exogènes et/ou endogènes au cerveau) deviennent conscientes. A contrario, on peut s'interroger sur la pertinence de considérer qu'un patient ayant subi une lobotomie frontale ressente la douleur au sens où nous l'entendons habituellement. En effet, sa perception sensorielle de la douleur est présente sans être accompagnée de ses dimensions affectives et motivationnelles.

Mécanismes de contrôle de l'activité des neurones spinaux impliqués dans la nociception

La transmission spinale des messages nociceptifs est sous la dépendance d'influences excitatrices mais également d'influences inhibitrices. Ces phénomènes de modulation sont classés selon l'origine des mécanismes d'inhibition qui leur

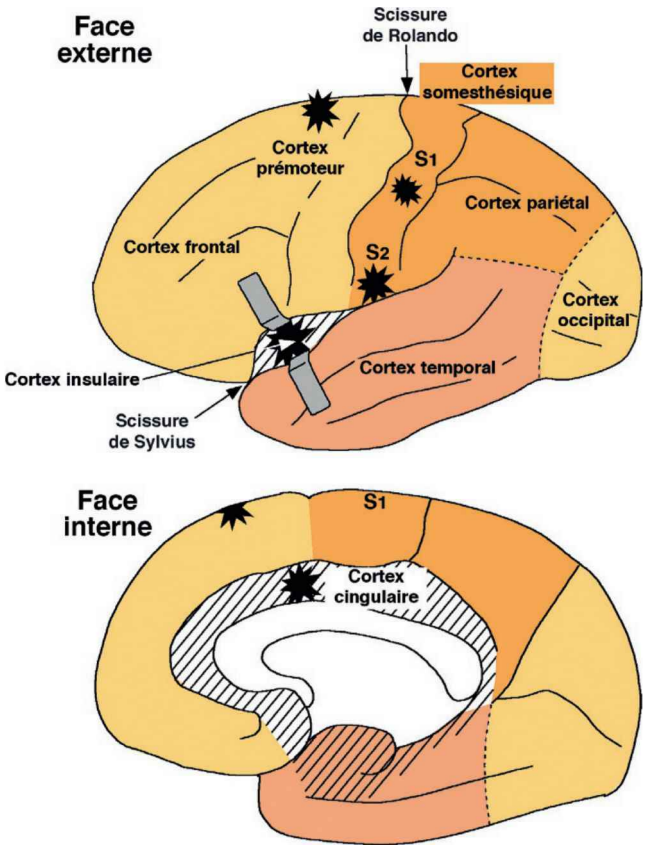


Figure 10.17 Activations corticales déclenchées par stimulation nociceptive. Le couplage des techniques de résonance magnétique nucléaire et de tomographie par émission de positons a permis de montrer chez des volontaires sains que les cortex somesthésiques primaire (S1) et secondaire (S2) étaient activés par des stimulations thermiques nociceptives contrôlées ; ces mêmes régions sont activées par des stimulations tactiles. Le cortex cingulaire, situé sur la face interne du manteau cortical, le cortex insulaire, situé au fond de la scissure de Sylvius, et le cortex prémoteur sont également activés par des stimulations nociceptives, mais ne le sont pas par des stimulations tactiles. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

donnent naissance : il s'agit d'abord des contrôles segmentaires et des contrôles d'origine supraspinale.

Contrôles segmentaires

L'activation des afférences cutanées de grand diamètre responsables des sensations tactiles peut déprimer les réponses de neurones spinaux aux stimulus nociceptifs. Il est généralement admis que ces phénomènes sont déclenchés par l'activation des seules fibres Aβ, mais c'est bien de l'activation de fibres Aδ que résultent les inhibitions les plus puissantes. Ces effets, d'origine essentiellement métamérique, dérivent directement des propriétés des champs récepteurs des neurones de la corne postérieure dont une partie est bien excitatrice, mais une autre inhibitrice (voir figure 10.12). Appliquées sur cette dernière, des stimulations naturelles non nociceptives mais répétitives sont capables d'inhiber les réponses déclenchées par stimulation de la partie excitatrice du champ récepteur.

Pour concevoir le rôle de l'organisation spatiale de la convergence dans l'élaboration des messages issus de cette classe de neurones, il convient de tenir compte du recouvrement des champs excitateurs et inhibiteurs. L'organisation de ces champs (figure 10.18A) permet en effet d'expliquer pourquoi l'application de stimulations non nociceptives sur une grande surface corporelle n'active pas un grand nombre de neurones à convergence pour générer un « faux message nociceptif », du moins dans des conditions physiologiques. Cette éventualité est prévenue par l'activation concomitante de nombreux champs inhibiteurs. En effet, l'application de stimulations non nociceptives sur une grande surface corporelle active non seulement le centre des champs excitateurs, mais aussi de nombreux champs inhibiteurs dont la fonction sera d'atténuer la réponse globale (figure 10.18B). Ainsi, l'organisation spatiale de la convergence des influences excitatrices et inhibitrices joue probablement un rôle essentiel dans l'élaboration physiologique des messages issus de cette classe de neurones. On conçoit alors que des processus pathologiques soient capables de désorganiser complètement cet équilibre, notamment lorsqu'ils entraînent un déficit des contrôles inhibiteurs. Un tel déficit se traduit par le déclenchement d'une importante activité neuronale par des stimulus anodins et, finalement, des phénomènes d'allodynie.

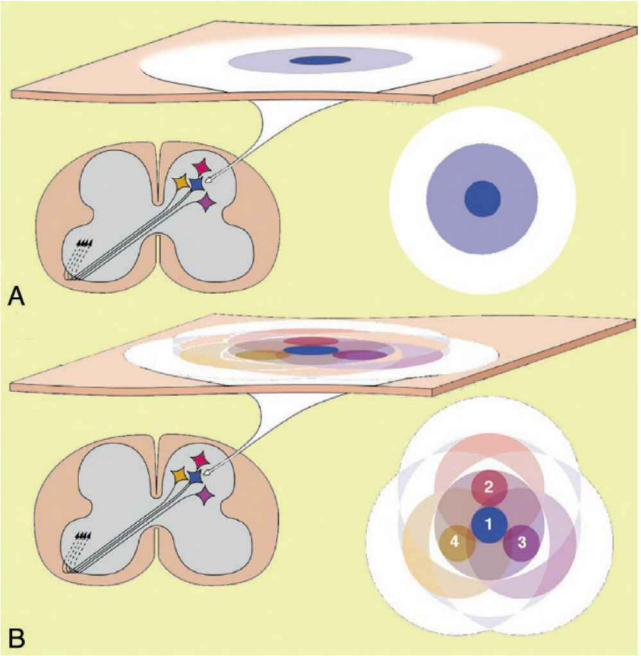


Figure 10.18 Organisation spatiale théorique du champ excitateur et inhibiteur cutané d'un neurone à convergence. Il convient de lire cette figure avec la figure 10.13. **A.** Le champ excitateur du neurone (en bleu) est entouré d'un champ inhibiteur (en blanc) de grande dimension qui est activé par des stimulus mécaniques non nociceptifs. **B.** L'application de stimulations non nociceptives sur une grande surface corporelle (par exemple 1, 2, 3, 4) ne va pas seulement activer le centre des champs excitateurs et envoyer ainsi un « faux message nociceptif », mais également de nombreux champs inhibiteurs (ici appartenant aux neurones 2, 3, 4) dont la fonction sera d'atténuer la réponse globale. C'est pourquoi les méthodes physiques de soulagement d'une douleur par stimulation segmentaire de la zone péridouloureuse concernent une grande surface corporelle – frottements, etc. – ou des troncs nerveux – stimulation électrique – afin que la balance entre les processus excitateurs et inhibiteurs penche en faveur des seconds. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

Quels que soient les mécanismes précis qui régissent l'organisation des inhibitions segmentaires, ces dernières permettent d'expliquer les effets hypoalgésiques déclenchés par des méthodes physiques de stimulation – frottements, stimulation électrique, etc. – d'une surface corporelle voisine du foyer douloureux. À son insu, tout un chacun sait utiliser ces mécanismes lorsque, par exemple, il se frotte la peau avec énergie pour soulager la douleur déclenchée par une piqûre, un traumatisme, etc. En réalité, l'interaction des activités afférentes entre les fibres de gros et de fin diamètre est connue de longue date, mais ce sont Melzack et Wall qui en ont proposé la formulation argumentée la plus claire dans leur théorie du portillon médullaire (*gate control theory of pain*). Selon cette théorie, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre les influences excitatrices et inhibitrices, et la douleur ne survient que lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs (soit par « excès de nociception », soit par déficit des contrôles inhibiteurs). Ils ont proposé que des interneurones situés dans la substance gélatineuse (couches II et III) de la corne postérieure de la moelle inhibent la transmission des influx nociceptifs vers les neurones à convergence situés dans des couches plus profondes (*trigger cells*). Le mécanisme proposé est celui d'une action inhibitrice présynaptique, c'est-à-dire sur les afférences qui alimentent les neurones à convergence. À la manière d'un portillon, les cellules de la substance gélatineuse régule-raient l'accès au système nerveux central du flot global d'informations. La mise en jeu des afférences de gros diamètre augmenterait l'activité de ces interneurones, fermant ainsi le portillon, tandis que l'activation des fibres fines déprimerait ce tonus inhibiteur, déclenchant alors l'ouverture du portillon, facilitant ainsi par désinhibition l'envahissement des neurones à convergence, puis les structures supraspinales d'intégration, par les messages issus de la périphérie. Pour décrire complètement cette théorie, il faut ajouter que l'ensemble de ces mécanismes était supposé soumis à des contrôles d'origine supraspinale, ces derniers étant déclenchés par l'activation des fibres de gros diamètre.

La théorie du portillon a suscité de nombreux essais thérapeutiques de neurostimulation à visée antalgique, car elle apportait une base scientifique montrant la possibilité d'activer sélectivement des voies inhibitrices de façon non invasive. Cette théorie proposait une hypothèse rationnelle permettant d'expliquer les effets hypoalgésiques décrits chez l'homme lors de stimulations électriques à haute fréquence et faible intensité de nerfs périphériques (*transcutaneous electrical nerve stimulation* [TENS]). Cependant, de nombreuses observations cliniques ne peuvent pas être expliquées par cette seule hypothèse. Par exemple, les effets analgésiques de la TENS ne s'installent qu'avec une latence de plusieurs minutes, mais peuvent durer bien au-delà de la période de stimulation. En revanche, les effets inhibiteurs observés expérimentalement sont immédiats et ne persistent pas au-delà de la période de stimulation. Par ailleurs,

chez le singe, la TENS n'est capable d'inhiber les réponses nociceptives de neurones spinothalamiques que lorsque l'intensité dépasse le seuil d'activation des fibres Aδ. En outre, des effets analgésiques extrasegmentaires peuvent aussi être déclenchés chez l'homme par la TENS, mais ils sont moins marqués que ceux que l'on déclenche au niveau segmentaire, ces derniers étant plus importants lorsque la stimulation est appliquée sur le territoire douloureux. On peut cependant obtenir des effets analgésiques extra-segmentaires plus intenses lorsque l'on applique ce que l'on désigne parfois sous le terme de « TENS non conventionnelle » (*acupuncture-like TENS*), caractérisée par une stimulation de basse fréquence et de forte intensité provoquant une contraction musculaire et mettant également en jeu des mécanismes supraspinaux. Ces données suggèrent que différents mécanismes de contrôle sont impliqués dans les effets hypoalgésiques de la TENS. Notons enfin – et cela est sans doute essentiel – que l'indication clinique la plus fréquente de la TENS conventionnelle est la douleur neuropathique.

Il est probable que ces contrôles s'exercent par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l'acide γ-amino-butyrique (GABA), notamment parce que l'administration intrathécale de leurs antagonistes (strychnine, bicuculline) à doses subconvulsivantes provoque des phénomènes d'allodynie. La bicuculline agit sur les récepteurs $GABA_A$, mais l'administration intrathécale d'un agoniste correspondant (muscimol) ne modifie pas le seuil nociceptif – ce n'est pas le cas des agonistes $GABA_B$ (Baclofène®) dont les effets, quoique modestes, suggèrent un mécanisme d'action sur la transmission nociceptive proprement dite.

Par ailleurs, les couches superficielles de la corne postérieure sont particulièrement riches en récepteurs opioïdes dont bon nombre sont situés sur les terminaisons des fibres afférentes primaires. Certains interneurones de ces mêmes couches contiennent des ligands endogènes des récepteurs opioïdes, notamment ceux qui sont dérivés de la pro-enképhaline A et de la prodynorphine (enképhalines, dynorphine). Si leur signification fonctionnelle reste encore obscure, leur efficacité potentielle est démontrée sans ambiguïté puisque l'injection intrathécale de faibles doses de morphine ou d'opioïdes endogènes déclenche chez l'animal une puissante analgésie. Les études effectuées chez l'homme ont entièrement confirmé les résultats issus de l'expérimentation animale : un des mécanismes essentiels responsables de l'action analgésique de la morphine consiste en une dépression directe de la transmission des messages nociceptifs dès l'étage médullaire. On connaît le succès de l'utilisation des voies d'administration péridurale ou intrathécale de morphine. Celles-ci ont l'avantage d'assurer un soulagement total et de longue durée de la douleur en ne provoquant que des effets secondaires mineurs. Cependant, ces techniques ne sont applicables qu'à des douleurs affectant les dermatomes et viscérotomes thoracolombaires, c'est-à-dire les parties basses du corps.

Contrôles d'origine supraspinale

Ces contrôles sont principalement exercés depuis le tronc cérébral. Les contrôles d'origine thalamique, hypothalamique et corticale sont moins bien connus. La stimulation localisée de la SGPA et de la région bulbaire ventromédiane est capable d'induire une profonde analgésie sans affecter, semble-t-il, les autres fonctions sensorielles. Cette analgésie pourrait résulter de l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission spinale des messages nociceptifs, en libérant la sérotonine et les opioïdes endogènes dans les couches superficielles de la corne postérieure (figure 10.19). Ce schéma très général doit être complété ; on sait en effet que la stimulation de nombreuses autres régions du tronc cérébral est capable d'inhiber la transmission spinale des messages nociceptifs (quelques exemples : noyau réticulaire latéral, noyau

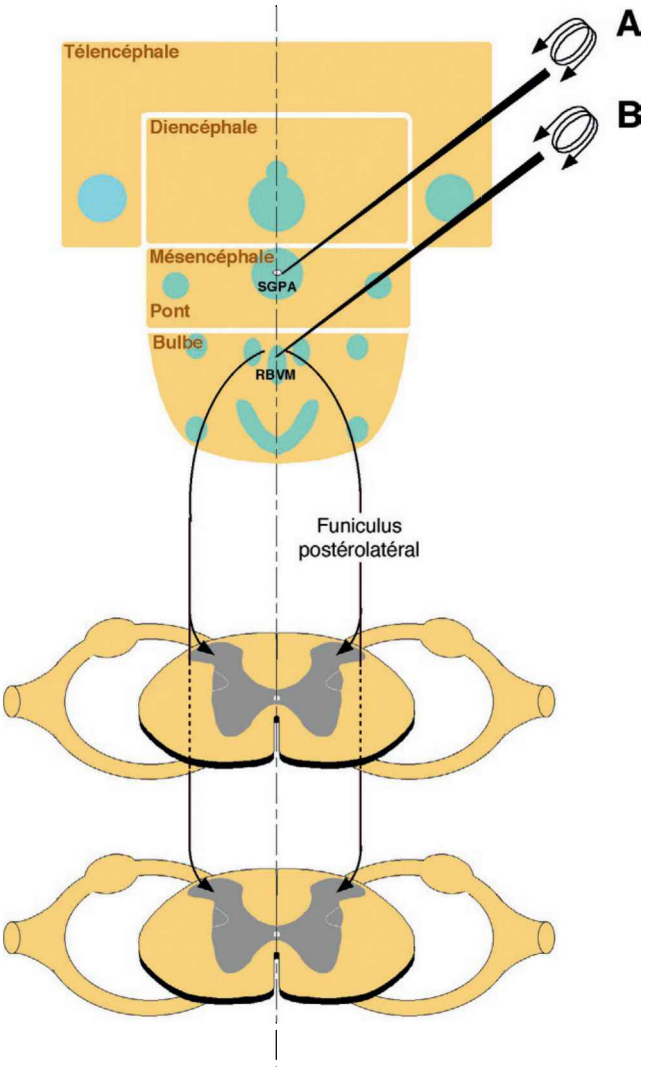


Figure 10.19 Représentation schématique des contrôles inhibiteurs issus du tronc cérébral qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs. La stimulation électrique de la substance grise périaqueducale (SGPA) (A) ou du nucleus raphé magnus (région bulbaire ventromédiane [RBVM]) (B) provoque l'activation des contrôles inhibiteurs descendants qui cheminent dans les faisceaux postérolatéraux pour inhiber par des mécanismes sérotoninergiques et opioïdergiques les neurones de la corne postérieure impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

du tractus solitaire, groupe catécholaminergique A5, locus cœruleus, aire parabrachiale, aire prétectale, hypothalamus latéral, noyau rouge, substance noire, etc.). À cet égard, mentionnons plus particulièrement les voies agissant au niveau spinal par l'intermédiaire de récepteurs adrénergiques α_2.

Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

Nous savons maintenant que la transmission des messages nociceptifs est modulée par de puissants contrôles dès les premiers relais médullaires, à la fois par des mécanismes segmentaires et par des systèmes qui mettent en jeu des structures supraspinales. Si les mécanismes segmentaires peuvent bien être déclenchés par stimulation du métamère correspondant, certains contrôles inhibiteurs descendants sont également déclenchés par la stimulation d'autres parties du corps. En effet, les neurones à convergence de la corne postérieure sont très fortement inhibés lorsque l'on applique une stimulation nociceptive sur une quelconque partie du corps, différente de leur champ périphérique excitateur : cette stimulation a déclenché les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN). Les CIDN sont sous-tendus par une boucle complexe faisant intervenir des structures supraspinales. À l'inverse des inhibitions segmentaires, ils ne sont pas observés chez l'animal dont la moelle a été préalablement sectionnée, au niveau cervical par exemple. Les parties les plus caudales du tronc cérébral sont impliquées dans ce phénomène (figure 10.20A).

Chez l'homme, des résultats tout à fait analogues ont été observés à l'aide de techniques associant des mesures psychophysiques de la douleur et des enregistrements de réflexes nociceptifs. La stimulation électrique à la cheville du nerf sural évoque simultanément un réflexe nociceptif dans un muscle fléchisseur de la cuisse et une sensation douloureuse dans le territoire du nerf. Seules des stimulations conditionnantes hétérotopiques de nature douloureuse, qu'elles soient thermiques, mécaniques ou chimiques, sont capables d'élever à la fois le seuil de ce réflexe et celui de la douleur associée, les élévations les plus importantes étant observées pour les stimulations conditionnantes les plus intenses. Ces résultats montrent donc que, chez l'homme, un stimulus conditionnant douloureux est capable, dès les premiers relais médullaires de la transmission nociceptive, de déprimer une douleur préexistante et le réflexe nociceptif qui l'accompagne. L'étude de ces phénomènes chez des patients atteints de lésions du système nerveux central a permis d'établir qu'ils impliquent une boucle spino-bulbo-spinale dont la partie ascendante est constituée par le faisceau spinoréticulaire. De plus, chez l'homme comme chez l'animal, il existe au moins un relais opioïdergique dans cette boucle.

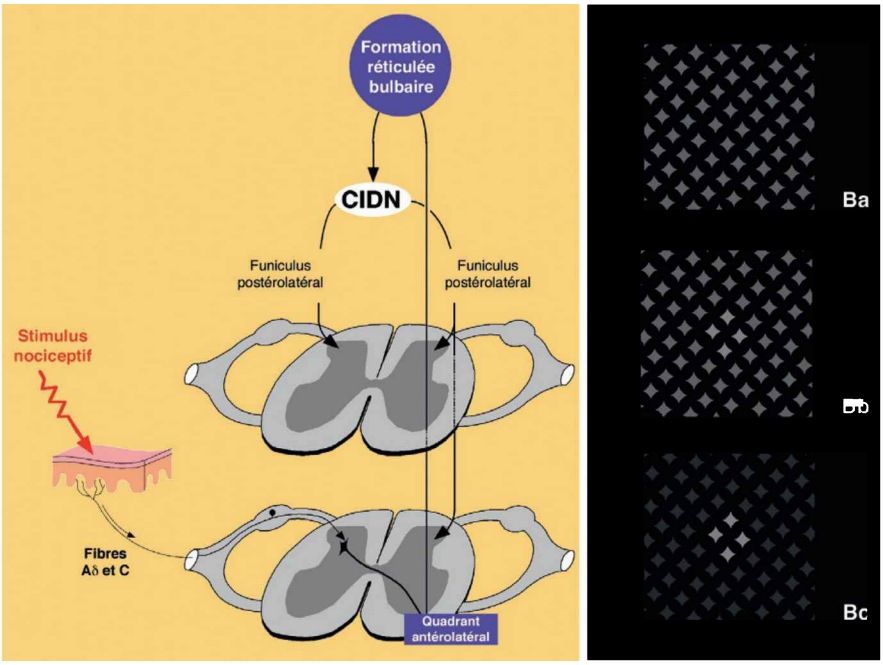


Figure 10.20 A. Déclenchement des contrôles inhibiteurs descendants par stimulation nociceptive. Quelle qu'en soit la nature, un stimulus nociceptif active des neurones médullaires qui, via les axones du quadrant antérolatéral, vont activer dans le tronc cérébral des structures appartenant à la formation réticulée bulbaire. En retour, ces systèmes seront à l'origine d'informations qui descendent dans les faisceaux postérolatéraux pour déclencher les contrôles inhibiteurs diffus (CIDN). B. Schématisation de l'activité de l'ensemble des neurones à convergence spinaux et trigéminaux. Ba : en l'absence de foyer douloureux, la corne postérieure de la moelle génère une information somesthésique de base générée par les rapports de notre corps à son environnement immédiat ; Bb : il est difficile d'extraire une information de cette activité basale, véritable « bruit de fond du quotidien » ; Bc : lorsque le message nociceptif est suffisant pour activer les CIDN, l'inhibition des neurones non concernés par le stimulus initial exacerbe l'effet de contraste entre l'activité d'une population de neurones et le silence des autres. Ainsi, extraite. *Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, Physiologie de la douleur, EMC – Anesthésie-Réanimation 2004 : 1-28 [Article 36-020-A-10].*

La douleur est-elle déclenchée par un gradient d'activité entre deux populations de neurones spinaux ?

Un stimulus nociceptif, bien qu'indiscutablement perçu comme douloureux, active certains contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral qui pourraient contribuer à la détection des messages nociceptifs par le cerveau. Nous avons vu que les neurones à convergence de la corne postérieure de la moelle répondent, et parfois de façon importante, à des stimulus non nociceptifs (pression, frottements, mouvements des poils, etc.). Ces neurones sont donc activés de façon aléatoire mais permanente par l'ensemble des stimulus non nociceptifs apportés par l'environnement (figure 10.20Ba). Cette activité globale, transmise aux centres supérieurs, pourrait constituer un « bruit de fond », dont les centres cérébraux ne pourraient extraire un message significativement nociceptif qu'avec difficulté (figure 10.20Bb). La signification fonctionnelle de cette activité somesthésique de base est inconnue, mais on peut supposer qu'elle joue un rôle important dans l'élaboration du schéma corporel. Il ne s'agirait alors d'un « bruit de fond » que vis-à-vis de la douleur. Les CIDN pourraient constituer le filtre grâce auquel un signal spécifiquement nociceptif en serait extrait. En effet, lorsqu'un foyer nociceptif apparaît dans une région corporelle, les neurones à convergence et spécifiquement nociceptifs segmentaires sont activés et envoient un message excitateur vers les centres supérieurs. Ce signal active secondairement les CIDN qui vont inhiber l'ensemble des neurones à convergence spinaux et trigéminaux qui n'étaient pas directement concernés par le stimulus initial. Ce mécanisme améliore le rapport signal/bruit en augmentant le contraste entre les activités du foyer segmentaire de neurones activés et le silence de la population résiduelle (figure 10.20Bc).

Tout se passe comme si, au sein d'une assemblée, quelle qu'elle soit, un intervenant ne se fera entendre qu'après avoir obtenu le silence ; les CIDN permettent un tel silence parmi les neurones spinaux. Inversement, le brouhaha, le chahut permettront non pas d'interdire l'intervention, mais de brouiller complètement son message. C'est ce que fait la morphine : les CIDN sont extrêmement sensibles à de faibles doses de morphine.

Si l'on admet l'importance du rôle des neurones à convergence dans la nociception, une seconde implication directe du modèle est l'existence de phénomènes interactifs entre des messages nociceptifs issus de territoires corporels éloignés et, partant, d'interactions entre douleurs d'origine topographique distincte. En réalité, un stimulus douloureux est bien capable de diminuer, voire de masquer la douleur issue d'un foyer situé sur une partie éloignée du corps. Cet effet, connu depuis l'Antiquité, comme en témoigne l'aphorisme d'Hippocrate selon lequel : « De deux souffrances survenant en même temps, mais sur des points différents, la plus forte fait taire la plus faible », a même été utilisé lors d'interventions chirurgicales tant chez l'homme que chez les animaux domestiques. Chez ces derniers, l'emploi du tordnez chez le cheval ou des pinces nasales chez les bovins pour réaliser des interventions aussi douloureuses que la caudectomie ou la castration en sont deux exemples. Bon nombre de pratiques des médecines populaires pour soulager la douleur sont en fait fondées sur ce principe. Ces observations empiriques ont d'ailleurs été confirmées dans des conditions d'objectivité scientifique et ce phénomène a souvent été désigné par les termes anglo-saxons de « contre-irritation » ou de « contre-stimulation ». Les CIDN représentent probablement le substrat neurologique de telles observations.

La question des mécanismes déclenchés par l'acupuncture mérite également d'être posée. Si l'on met de côté des techniques qui, bien que désignées sous le terme d'électroacupuncture, s'apparentent en fait aux stimulations transcutanées de nerfs à haute fréquence et faible intensité mettant en jeu des mécanismes d'inhibition segmentaire, il semble assez vraisemblable que certaines hypoalgésies déclenchées par acupuncture s'apparentent aux phénomènes de « contre-stimulation ». Le physiologiste serait tenté de dire que tout l'art de l'acupuncteur consiste à « jouer » avec les différentes modalités de contrôle du message nociceptif pour augmenter le bruit de fond et les mécanismes d'inhibition sans pour autant que le traitement soit trop désagréable pour le patient.

Autres contrôles

Les contrôles de l'information douloureuse ne sont pas confinés à la moelle, quoique ces derniers soient les mieux connus et les plus documentés. On peut ainsi distinguer des projections bien délimitées des cortex frontal, pariétal et insulaire sur le *subnucleus reticularis dorsalis*, une structure située à la jonction entre la moelle et le cerveau, impliquée à la fois dans les boucles de rétroaction spino-bulbo-spinales et dans le système spino-réticulo-thalamique, nous l'avons vu. Elles ouvrent la possibilité d'une modulation des messages nociceptifs provenant de l'ensemble du corps par des régions délimitées du cortex.

Insensibilité congénitale à la douleur

L'insensibilité congénitale à la douleur (ICD) est un syndrome clinique très rare qui se caractérise dans sa forme la plus sévère par une diminution radicale ou une absence totale de sensation douloureuse d'origine congénitale. Le rôle fondamental de la douleur comme signal d'alarme contribuant à la survie de l'espèce, l'enracinement profond de sa signification symbolique dans le registre religieux, la crainte qu'elle inspire à tout être humain comme marque de sa vulnérabilité donnent à la représentation d'un « homme sans douleur » une connotation à la fois magique et inquiétante.

Parallèlement, l'ICD constitue une situation particulièrement intéressante pour le clinicien et le chercheur, dans la mesure où elle permet une approche originale des mécanismes neurophysiologiques et des bases génétiques de la nociception. L'étude psychologique des patients atteints d'ICD offre en outre la possibilité d'envisager des questions peu explorées dans le champ de la neurologie, telles que le rôle de l'expérience douloureuse dans la constitution de l'image corporelle ou dans la représentation de la douleur d'autrui.

Description clinique

L'ICD peut se révéler très précocement dans l'enfance à l'occasion de traumatismes pouvant évoquer de prime abord un syndrome des enfants battus, mais l'absence de pleurs et de comportement de protection de la zone lésée étant caractéristique de l'ICD. Ces lésions traumatiques peuvent être associées ou non à des lésions par automutilation (morsure des doigts, de la langue, des lèvres et de la face interne des joues, lésions sévères du nez ou de la cornée par griffures répétées), qui peuvent orienter à tort vers un trouble psychiatrique. Dans ces formes de révélation précoce, les traumatismes sévères et les automutilations cessent souvent au bout de quelques années, une fois que l'enfant a atteint un degré de maturation psychologique suffisant pour comprendre le caractère nocif des lésions et éviter les situations dangereuses. L'insensibilité à la douleur peut aussi être découverte à l'âge adulte, généralement de façon fortuite, l'origine congénitale du trouble étant alors établie de façon rétrospective par l'interrogatoire qui retrouve une absence de comportement douloureux dès la plus petite enfance, en particulier lors des vaccinations. Certains patients atteints d'ICD présentent une insensibilité à la douleur généralisée sur la totalité du corps, tandis que dans d'autres cas certaines parties du corps (par exemple la pulpe dentaire, la cavité buccale, certains viscères) demeurent sensibles à la douleur. De façon paradoxale, des douleurs spontanées telles que des céphalées, en particulier de type migraineuses, ou des douleurs neuropathiques de désafférentation peuvent constituer les seules expériences douloureuses d'un patient par ailleurs insensible aux stimulations nociceptives les plus intenses. Exceptionnellement, certains patients profondément insensibles à la douleur dans leur petite enfance peuvent ensuite récupérer un certain degré de sensibilité douloureuse. Outre les lésions traumatiques potentiellement graves, des troubles trophiques (maux perforants plantaires) et ostéoarticulaires (fractures spontanées, ostéochondrites touchant électivement les membres inférieurs, lyses osseuses des extrémités, ostéomyélites, arthropathies) constituent une complication fréquente dans certaines formes d'ICD. Les autres atteintes associées à l'altération de la sensation douloureuse varient également selon les formes cliniques. Les différentes modalités de la somesthésie (tact, proprioception, sensibilité vibratoire, sensibilité thermique) et les réflexes ostéotendineux peuvent être soit altérés, soit intacts, de même que le fonctionnement du système nerveux autonome. Dans certains cas, des déficits sensoriels (surdité, anosmie) peuvent être associés. Enfin, s'il existe des formes sporadiques, la grande majorité des cas décrits correspondent à des formes familiales, le mode de transmission pouvant être autosomique récessif ou autosomique dominant.

Les principales formes cliniques d'insensibilité congénitale à la douleur et leurs déterminants génétiques

Les progrès de la morphométrie et de la microscopie électronique ont permis de montrer que l'ICD était systématiquement liée à une atteinte des fibres sensitives de fin calibre des nerfs périphériques touchant aussi bien les fibres sensitives somatiques que les fibres du système nerveux autonome recevant ainsi la dénomination de neuropathies héréditaires sensitives et autonomiques (NHSA). Différentes formes cliniques de NHSA ont été répertoriées et classées en fonction du mode de transmission, de l'âge de début, de la topographie des signes, des autres déficits associés et des anomalies de la biopsie nerveuse. Avec les progrès récents de la génétique moléculaire, cette nosographie clinique et anatomopathologique tend progressivement à être complétée par une classification fondée sur les anomalies génétiques identifiées.

Les différents types de NHSA sont les suivants.

- La NHSA de type I, forme la plus fréquente de NHSA, de transmission autosomique dominante, débute le plus souvent entre 10 et 40 ans par une altération distale de la sensibilité thermique et douloureuse et s'aggrave de façon lentement progressive. Les autres modalités somesthésiques (sensibilité tactile, sensibilité à la pression, proprioception) sont progressivement touchées selon la même distribution. Dans certains cas, une atteinte motrice sévère et précoce est associée. Des maux perforants plantaires et des lésions osseuses des pieds sont fréquemment observés et conduisent parfois à l'amputation des orteils. Certains patients souffrent en outre de douleurs neuropathiques invalidantes, en particulier dans les parties distales des membres inférieurs. La sudation est typiquement abolie au niveau des pieds, mais il n'existe pas de signe de dysautonomie en dehors de ce territoire. L'examen anatomopathologique des nerfs sensitifs montre une altération de toutes les catégories de fibres, particulièrement marquée pour les fibres de fin calibre A-delta et C. Une mutation du gène codant pour une sous-unité de la sérine palmitoyltransférase (*SPTLC1*) – une enzyme impliquée dans la synthèse des sphingolipides – est retrouvée dans la majorité des cas de NHSA de type I, mais peut être aussi présente chez des apparentés cliniquement sains.
- La NHSA de type II se caractérise par un mode de transmission autosomique récessif, une altération précoce de toutes les modalités somesthésiques particulièrement marquée pour le tact et la proprioception selon une topographie en gants et en chaussettes, avec abolition diffuse des réflexes ostéotendineux. Des troubles trophiques des mains et des pieds sont très fréquemment retrouvés et la biopsie nerveuse montre une absence quasi totale de fibres sensitives myélinisées avec réduction du nombre des fibres amyéliniques. Diverses mutations d'un gène appelé *HSN2* (dont la fonction est encore inconnue) ont été identifiées dans plusieurs cas.
- La NHSA de type III, également appelée dysautonomie familiale ou syndrome de Riley-Day, touche préférentiellement les juifs ashkénazes avec une transmission autosomique récessive. Cette affection se caractérise par une dysautonomie diffuse et sévère associée à une altération de la sensibilité thermique et douloureuse. Les troubles débutent dès les premiers jours de vie par des difficultés d'alimentation et des épisodes d'hyperthermie. Le diagnostic repose sur la présence des signes de dysautonomie (hypertension artérielle avec hypotension orthostatique, absence de sécrétion lacrymale, altération de la thermorégulation, hypersudation, etc.), la disparition des papilles fungiformes de la langue, la réduction du taux

sérique de la dopamine b-hydroxylase et la mise en évidence d'une mutation du gène *IKBKAP* codant pour la protéine associée au complexe de l'IkB kinase.

- La NHSA de type IV (insensibilité congénitale avec anhidrose) est la forme d'ICD la plus rare et la plus radicale. De type autosomique récessif, elle se traduit par une altération diffuse, sélective et profonde de la sensibilité douloureuse et thermique, présente probablement dès la naissance et associée à des automutilations. La dysautonomie est constante, caractérisée par des épisodes récurrents de fièvre inexpliquée et par une anhidrose généralisée. La biopsie nerveuse montre une perte sélective des fibres de fin calibre, tandis que la biopsie épidermique met en évidence une absence d'innervation épidermique, une réduction très marquée de l'innervation au niveau du derme et une disparition de l'innervation des glandes sudoripares. Des mutations concernant le gène *TRKA* codant pour le récepteur de haute affinité du *nerve growth factor* (NGF) ont été retrouvées dans tous les cas de NHSA IV étudiés. Le NGF joue un rôle crucial dans le développement et la survie des nocicepteurs périphériques et des fibres sympathiques, tous deux originaires de la crête neurale. En altérant l'interaction entre le NGF et son récepteur, les mutations du gène *TRKA* sont responsables d'une mort neuronale massive touchant ces deux populations de fibres nerveuses périphériques, ce qui rend bien compte du phénotype clinique.
- La NHSA de type V se caractérise par un tableau clinique très proche de la NHSA IV, à l'exception de l'anhidrose et du retard mental qui ne font pas partie de la symptomatologie. La biopsie nerveuse montre une atteinte des fibres nerveuses de fin calibre prédominant nettement sur les fibres myélinisées A-delta et respectant au moins en partie les fibres amyéliniques de type C. Les déterminants génétiques de cette forme ne sont pas encore établis.
- Une autre forme de NHSA récemment décrite, non incluse dans la classification actuelle, correspond en de nombreux points au tableau clinique de la NHSA V, mais se caractérise par une altération de la sensibilité douloureuse beaucoup plus marquée au niveau des tissus profonds (en particulier osseux) qu'au niveau cutané et par une atteinte prédominante des fibres amyéliniques. Cette forme clinique, de transmission autosomique récessive, est associée à des mutations du gène codant pour la sous-unité b du NGF. La moindre sévérité de son phénotype par comparaison avec celui de la NHSA IV pourrait s'expliquer par le fait que ces mutations altéreraient l'interaction entre le NGF et son récepteur de faible affinité (la protéine p75) sans abolir complètement sa capacité à se fixer et à activer son récepteur de haute affinité TRKA.
- ICD liée à une canalopathie : tout récemment, des mutations touchant le gène *SCN9A* codant pour le canal Nav1.7 – un canal sodique voltage-dépendant exprimé préférentiellement au niveau des nocicepteurs périphériques et des ganglions sympathiques – ont été identifiées chez des patients présentant une forme diffuse et radicale d'ICD, respectant les autres modalités somesthésiques et le système nerveux autonome, de transmission autosomique récessive. Dans tous les cas examinés, la biopsie nerveuse était normale, soulignant le caractère fonctionnel du déficit de transmission des messages nociceptifs. La mise en évidence de cette canalopathie souligne le rôle essentiel du canal Nav1.7 dans la nociception et complète la découverte récente de son implication dans différents tableaux de douleurs neuropathiques chroniques héréditaires.

Quelle place pour les explorations fonctionnelles dans l'insensibilité congénitale à la douleur ?

Si la mise en évidence de l'atteinte sensitive ne présente pas de difficulté dans les NHSA de types I et II, l'exploration neurophysiologique des formes d'ICD touchant sélectivement les fibres de fin calibre est limitée et n'apporte généralement que peu d'éléments discriminants par rapport aux données cliniques. L'étude des vitesses de conduction et les potentiels évoqués somesthésiques sont par définition normaux dans ces formes. Le réflexe nociceptif de flexion RIII permet de tester l'intégrité d'un circuit spinal réflexe activé par les fibres nociceptives les plus rapides, de type A-delta, mais ne permet pas de tester les fibres C qui jouent un rôle majeur dans la transmission des influx nociceptifs. De même, les potentiels évoqués par stimulation laser permettent d'évaluer la composante A-delta de l'influx nociceptif (potentiel tardif), tandis que la composante C (potentiel ultratardif) est beaucoup plus difficile à mesurer. L'activation sélective de sous-populations de fibres C par injection intradermique d'histamine ou de capsaïcine avec mesure de l'inflammation neurogène induite constitue un test fonctionnel potentiellement intéressant, mais pour lequel les normes restent à établir.

L'étude de la sudation à l'aide de la réponse cutanée sympathique ou de l'étude quantitative de la réponse sudomotrice par réflexe d'axone (*quantitative sudomotor axon reflex test* [QSART]) permet d'éliminer le diagnostic de NHSA IV, laquelle est toujours associée à une anhidrose. Cependant, la préservation de la réponse sudomotrice ne permet pas de préjuger du fonctionnement des fibres nociceptives, ce qui limite l'utilité de cette technique pour le diagnostic d'ICD.

Le diagnostic positif d'atteinte des fibres sensitives de fin calibre repose donc surtout sur l'examen anatomopathologique. La biopsie épidermique (*punch biopsy*) avec marquage immunocytochimique et quantification de la densité des terminaisons nerveuses de fin calibre à l'aide d'anticorps anti-PGP 9.5 est moins invasive que la biopsie nerveuse et constitue donc aujourd'hui l'examen de référence dans le diagnostic des neuropathies des fibres fines. Rappelons, cependant, qu'aucune anomalie morphologique n'est mise en évidence dans l'ICD liée à une canalopathie par mutation du gène *SCN9A*, d'où l'intérêt de la mise au point de tests permettant d'évaluer les fibres de fin calibre sur le plan fonctionnel.

Évaluation clinique de la douleur

Les bases neurophysiologiques de la douleur, avec ses systèmes de transmission et de contrôle, aident à mieux comprendre certaines notions classiques de la douleur :

- l'*absence de parallélisme anatomoclinique* ;
- la *placebo-sensibilité* : toute thérapeutique active agit par l'effet additif d'effets non spécifiques – effet placebo – et des effets pharmacologiques ;
- l'*influence de l'état émotionnel*, du contexte environnemental, de la personnalité, sur la présentation de la plainte, le vécu douloureux et le retentissement comportemental.

Évaluation de l'intensité de la douleur

Peu contributive pour l'établissement du diagnostic, l'évaluation de l'intensité d'une douleur permet, en revanche, d'identifier les malades nécessitant un traitement symptomatique. Différentes échelles se proposent d'apprécier globalement l'intensité de la douleur ou son soulagement : échelle verbale simple (EVS), échelle numérique (EN), échelle visuelle analogique (EVA). Utilisées directement par le patient pour décrire sa douleur, ce sont des échelles d'auto-évaluation.

- L'EVS, dans sa présentation la plus usuelle, est constituée par quatre ou cinq catégories ordonnées de descripteurs. À chaque catégorie, un score correspondant est affecté (de 0 à 4).
- L'EN permet au patient de donner une note de 0 à 10. La note 0 est définie par « douleur absente » et la note 10 par « douleur maximale imaginable ». Pour le soulagement, on peut demander le soulagement en pourcentage par rapport à une douleur de référence.
- L'EVA, dans sa forme habituelle, se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 100 mm, orientée de gauche à droite. Les deux extrémités de la ligne sont définies par « douleur absente » et « douleur maximale imaginable ». Le patient répond en traçant une croix sur la ligne. La distance entre la position du trait et l'extrémité « douleur absente » sert d'indice numérique pour le traitement des données. La mesure s'effectue au millimètre près.

Examen de la sensibilité douloureuse cutanée

L'examen de la sensibilité cutanée dans la zone douloureuse et par comparaison avec une autre zone permettra la mise en évidence de signes déficitaires (anesthésie, hypoesthésie) et/ou de signes d'hyperesthésie (hyperalgésie, allodynie).

Rappelons les définitions :

- *allodynie* : douleur causée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur. Elle peut être de différents types : tactile au contact léger, mécanique à la pression (soit statique, soit dynamique), vibratoire, thermique à la chaleur non nociceptive (inférieure à 42 °C) ou au froid non nociceptif (supérieur à 10 °C) ;
- *hyperalgésie* : réponse exagérée à un stimulus qui normalement est douloureux.

Les mécanismes de l'allodynie et de l'hyperalgésie peuvent être périphériques (inflammation neurogène) et centraux. Lors de stimulations répétées des afférences, on constate une augmentation progressive des réponses des neurones de la corne dorsale. Ce phénomène de *wind-up* est le support des mécanismes de sensibilisation centrale, liée à la libération de glutamate agissant sur les récepteurs NMDA.

Chapitre 11

Le système auditif

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Stimulus sonore 131
Organe de l'audition 131
Oreille externe et oreille moyenne 132
Oreille interne 132
Voies auditives 138
Cortex auditif 139
Fonctions non auditives du système auditif 140
Explorations fonctionnelles 141

L'ensemble audition/langage permet de communiquer par la parole, support privilégié des échanges humains, mais aussi pour le plaisir de la musique ou de la chanson. Entendre est indispensable à une vie sociale normale. L'audition est le sens qui permet à l'enfant (et même au fœtus) d'entendre sa mère, et donc d'apprendre sa langue maternelle dans les toutes premières années de sa vie. L'importance du système auditif est capitale, puisque tout au long de l'existence, l'oreille contrôle la voix et régule son émission. À l'inverse de la vision, l'audition n'est pas interrompue par l'obscurité, et peu par les obstacles. Elle est donc, plus que la vision, importante pour la survie individuelle, puisqu'elle est sollicitée de façon permanente par tous les sons émis dans notre proche environnement, et capable d'activer le système réticulaire, qui gère la vigilance et la perception des sons ambiants sans effort apparent, permettant donc d'être éventuellement alerté par des sons. Le cerveau est capable d'effectuer le tri des sons signifiants dans le mélange de l'infinité de sons qui parviennent aux oreilles. Il néglige les sons sans intérêt mais fixe notre attention sur les sons qui nous apportent des informations utiles : la sonnerie du téléphone, le miaulement du chat qui demande à rentrer, un pas dans l'allée du jardin, l'alarme de la voiture, etc.

Le système auditif est l'organe de l'audition ; il est composé de l'oreille, qui capte les sons et les transmet vers le tympan et la cochlée, qui les code en un message nerveux, lequel rejoint le cortex temporal via le nerf auditif (VIII), le noyau cochléaire et des voies ascendantes très bilatéralisées, le rendant robuste aux destructions. Les parties du cerveau dédiées à l'audition sont très interconnectées avec les centres du langage et de la vigilance.

Stimulus sonore

Les sons pénètrent dans le conduit auditif et mettent en vibration le tympan ; c'est le premier maillon d'une chaîne d'opérations complexes qui vont permettre la compréhension de ce qui est entendu.

Les sons sont composés de vibrations de l'air caractérisées par leur intensité et leur fréquence. L'intensité représente la force d'un son, faible ou fort. La fréquence donne la sensation de grave (fréquence basse) et d'aigu (fréquence élevée). L'intensité est exprimée en décibels (dB) sur une échelle allant de 0 dB à 120 dB : 0 dB est le niveau au-dessous duquel aucun son n'est perceptible ; 120 dB est un niveau très élevé, nocif pour l'oreille. Le décibel est une unité logarithmique utilisée pour décrire un rapport (ici un rapport de pression). Le numérateur est la pression de l'air, le dénominateur est par convention 20 µPa, ou 0,02 mPa. Les fréquences perçues par l'homme vont de 20 à 20 000 Hz. Un son peut être pur ou comporter des harmoniques qui vont caractériser le timbre d'un violon de celui d'une guitare ou d'un piano.

Les sons audibles par l'homme se situent entre 20 Hz (fréquence la plus grave) et 20 000 Hz (fréquence perçue la plus aiguë). En dessous de 20 Hz, on parle d'infrasons, et au-dessus, d'ultrasons. Néanmoins, les seuils ne sont pas linéaires, et l'oreille perçoit mieux les sons de fréquence moyenne que les graves ou les aigus (figure 11.1). Certains animaux perçoivent les infrasons, comme la taupe, et d'autres les ultrasons, comme les chiens ou la chauve-souris. On dit que l'on est en dessous du seuil de perception lorsqu'un son n'est pas perçu, et à la limite supérieure de perception lorsqu'un son est perçu comme douloureux.

Organe de l'audition

L'organe de l'audition est l'oreille. Elle est subdivisée en trois parties principales (figure 11.2) :

- l'*oreille externe*, qui sert à collecter les sons et à les amener jusqu'au *tympan* (figure 11.3), à la manière d'un cornet acoustique ;
- l'*oreille moyenne*, qui contient trois *osselets* (marteau, enclume et étrier, ou stapes) qui conduisent, en les amplifiant, les vibrations du tympan à l'oreille interne via la *fenêtre ovale* ;

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

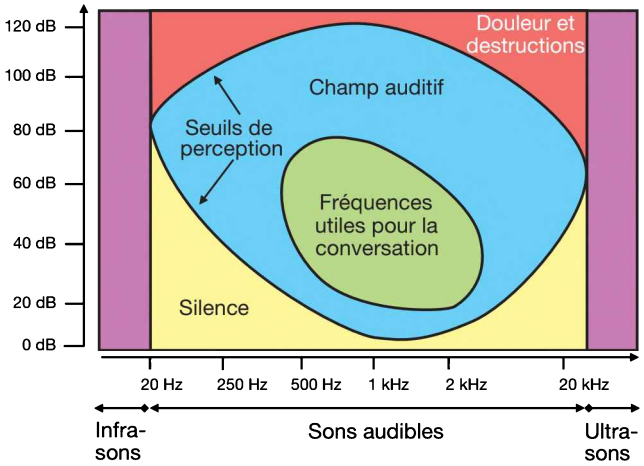


Figure 11.1 Diagramme de Wegel. Cette figure montre, en fonction de la fréquence (en abscisse) et de la puissance (en ordonnée) du son, les zones dans lesquelles le son est entendu (bleu et vert), inaudible car trop peu puissant (jaune), douloureux (rouge) ou inaudible car en dehors des sons audibles (violet).

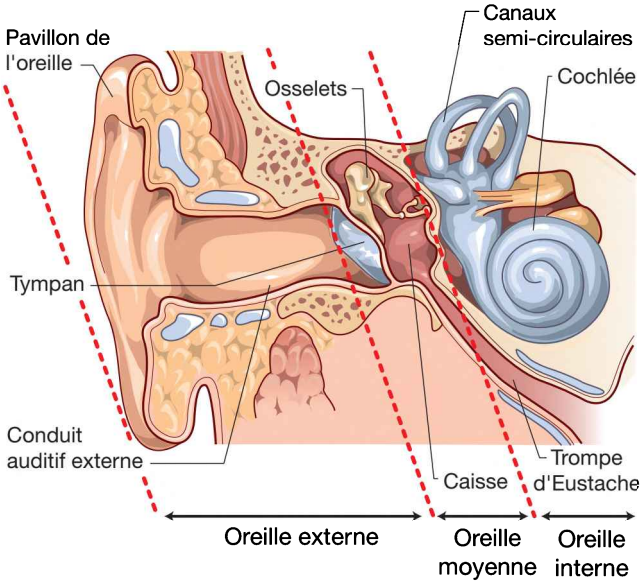


Figure 11.2 L'oreille humaine et ses différents constituants : oreille externe, moyenne et interne.

- l'*oreille interne*, constituée d'un sac membranaire (la *cochlée membranaire*) rempli de liquide, qui s'est développé à partir du labyrinthe vestibulaire (figure 11.4). Au sein de la cochlée, se trouve la *membrane basilaire* qui soutient les récepteurs auditifs proprement dits, dans l'*organe de Corti*.

Oreille externe et oreille moyenne

Les sons sont transmis par voie aérienne au niveau de l'*oreille externe*, et font vibrer le tympan. Les ondes sonores sont amplifiées par la chaîne des osselets et sont transmises mécaniquement jusqu'à l'oreille interne. Les osselets absorbent l'énergie sonore aérienne à faible pression sur la

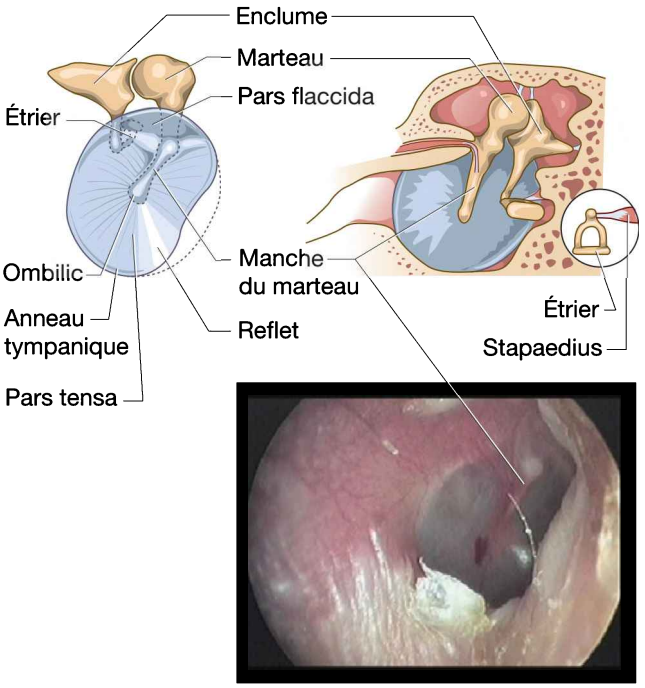


Figure 11.3 Le tympan. En haut à gauche, et en bas : vue du conduit auditif externe. En haut à droite : le tympan vu de l'oreille moyenne, avec en cartouche l'étrier et le muscle stapédien.

grande surface du tympan, et la concentrent avec une forte pression sur la petite surface de la fenêtre ovale. L'ensemble marteau-enclume forme un levier qui réduit le déplacement, augmente la force et transmet l'énergie à l'étrier qui fait ainsi vibrer la membrane obstruant la fenêtre ovale. Ils réalisent une *adaptation d'impédance* entre l'air, très compressible, et le liquide endolymphatique, incompressible, qui se trouve dans la cochlée, derrière la fenêtre ovale (figure 11.5).

L'*oreille moyenne* est formée de la caisse du tympan, des cellules mastoïdiennes et de la trompe auditive ou *trompe d'Eustache*. Celle-ci se dirige en avant et en bas et aboutit à la paroi latérale du pharynx au niveau de l'ostium pharyngé. Elle sert à assurer que la caisse du tympan est à la pression atmosphérique, condition indispensable pour que le tympan puisse vibrer sans gêne. Si elle se bouche (lorsque l'on est enrhumé par exemple), la transmission des sons est perturbée. À ce niveau déjà, un premier filtrage mécanique peut être exercé par voie nerveuse, par l'intermédiaire du *muscle de l'étrier* (muscle stapédien ou *stapaedius*), innervé par une branche du nerf facial (VIIe paire crânienne), support du réflexe stapédien, qui contracte le muscle en cas de trop forte amplitude sonore, protégeant ainsi l'oreille interne. En effet, sa contraction bloque plus ou moins la chaîne des osselets, et atténue l'amplitude des vibrations transmises à la fenêtre ovale.

Oreille interne

Cochlée

L'*oreille interne* est constituée du labyrinthe osseux (*cochlée*), qui contient le labyrinthe membranaire. Chez l'homme, la

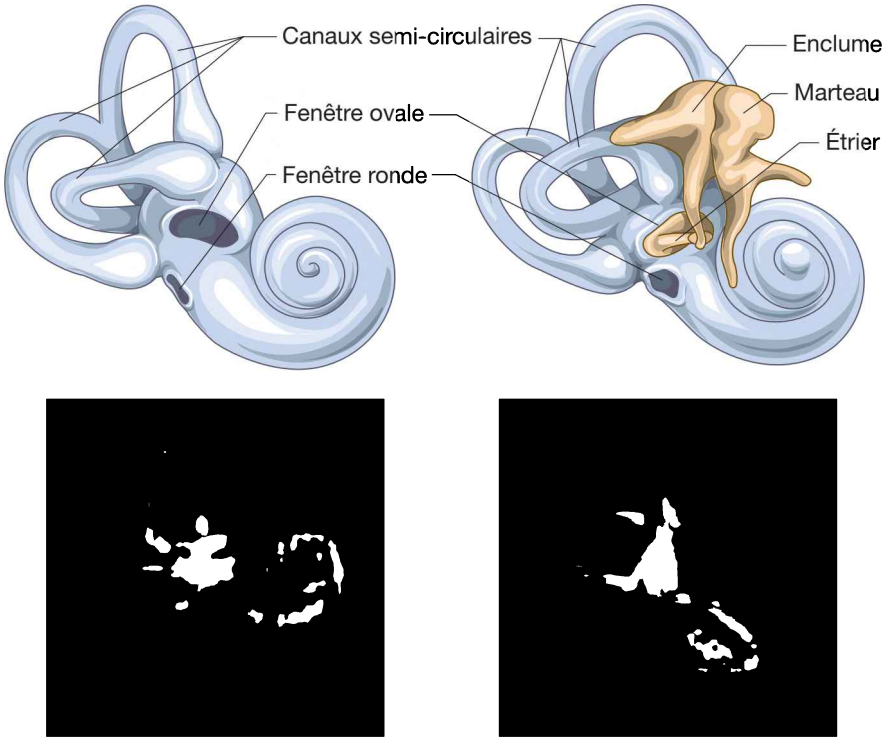


Figure 11.4 Le vestibule et la cochlée. En haut : le vestibule osseux. À gauche : vue de l'extérieur. À droite : les osselets sont en place et vus après exérèse du tympan. En bas : reconstructions 3D du vestibule et de la cochlée membranaire à partir de coupes réalisées en IRM sous des angles différents. Seul le liquide contenu dans cette structure est visualisé en blanc. *Reconstructions réalisées par le Dr Ahcène Belkacem, service de radiologie de l'hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris.*

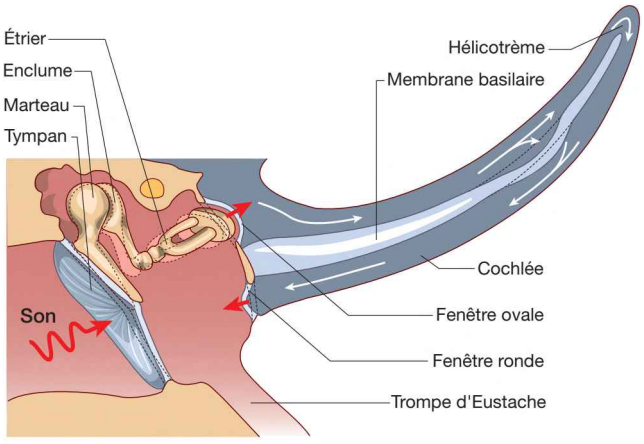


Figure 11.5 Les osselets et les fenêtres ronde et ovale et le mouvement du tympan, des osselets et de la membrane basilaire lors d'un son.

cochlée est une structure hélicoïdale à deux tours et demi. Pour mieux la comprendre, il faut l'imaginer déroulée ; elle a alors 22 mm de long. Elle se présente comme un tube conique dont la base comporte deux orifices obstrués par une membrane : la *fenêtre ovale* en haut, sur laquelle s'appuie l'étrier, la *fenêtre ronde* en bas. Entre les deux, la *membrane basilaire* sépare longitudinalement ce cône en une *rampe vestibulaire* (supérieure) sur laquelle s'ouvre la fenêtre ovale et une *rampe tympanique* (inférieure) sur laquelle s'ouvre la fenêtre ronde. La membrane basilaire supporte l'organe de Corti, inclus dans le *canal cochléaire*. Ce dernier, de section triangulaire, est délimité en bas par la membrane basilaire, en haut par la *membrane vestibulaire de Reissner* et en dehors par le *ligament spiral* et la *strie vasculaire* (figure 11.6). Au sommet, les deux rampes communiquent par un trou, l'hélicotrème. Mécaniquement, l'étrier qui appuie sur la membrane de la fenêtre ovale crée une surpression qui pousse vers le bas la membrane basilaire, ce qui crée également une surpression dans la rampe tympanique, qui fait bomber la membrane de la fenêtre ronde dans la caisse du tympan. Les vibrations sonores font donc vibrer la membrane basilaire de manière plus ou moins forte en fonction de l'amplitude du son. Ces vibrations se transmettent dans la rampe vestibulaire, passent par l'hélicotrème, puis dans la rampe tympanique, et meurent au niveau de la fenêtre ronde, qui vibre en opposition de phase avec la fenêtre ovale, et sert ainsi de décompresseur (voir figure 11.5). Les rampes vestibulaires et tympaniques sont remplies de périlymphe, liquide de type extracellulaire. Le canal cochléaire est rempli d'endolymphe, liquide de type intracellulaire très riche en ions potassium (tableau 11.1), sécrétés activement par la strie vasculaire. Au sein du canal cochléaire se trouve l'organe de Corti avec le tunnel de Corti qui, lui, est rempli de périlymphe (figure 11.7). Dans l'axe autour duquel s'enroule la cochlée se trouve le ganglion spiral qui est constitué par les neurones secondaires de la voie auditive.

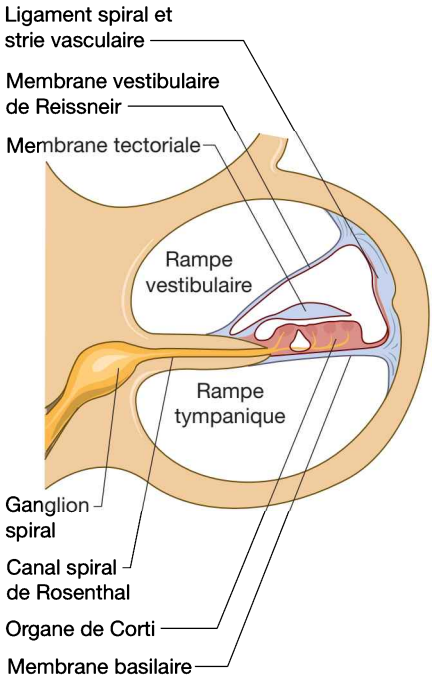


Figure 11.6 Organisation de la cochlée.

Tableau 11.1 **Composition de la périlymphe et de l'endolymphe.**

Périlymphe	Endolymphe
Na = 150 nM/l	Na = 1 nM/l
K = 7 nM/l	K = 150 nM/l
Cl = 110 nM/l	Cl = 130 nM/l
Protéines = 1 g/l	Protéines = 0,3 g/l

Membrane basilaire

La *membrane basilaire* comporte une portion faite de fibres transversales constituant sa portion vibrante, qui est un élément capital. Cette portion est anatomiquement disposée à l'inverse de la cochlée : elle devient de plus en plus large au fur et à mesure que la cochlée se rétrécit. Elle est constituée de stries transversales étroites et rigides à la base (côté fenêtre ovale) et larges et souples à l'apex (côté hélicotrème) (figure 11.8A).

Cette structure est équivalente aux cordes d'un piano où les cordes des basses sont longues et de fort diamètre, celles des aigus courtes et de faible diamètre. Cette structure est à la base de la théorie de la résonance de l'audition, énoncée par Helmotz en 1863. Cette théorie postulait que les différentes fréquences étaient codées par leur position précise au niveau de la membrane basilaire, ce qui est maintenant confirmé. L'observation sous microscope opératoire montre que le mouvement vibratoire est transmis comme une onde qui se déplace de la base à l'apex, et que cette onde présente une amplitude maximale à une position donnée de la membrane en fonction de sa fréquence : l'onde est d'amplitude maximale vers la base pour les fréquences hautes (fibres courtes), et vers l'apex pour les fréquences basses (fibres longues). La progression des fréquences est telle que l'on observe un doublement de fréquence (ce qui constitue une octave en musique) pour une même longueur de membrane. Néanmoins, alors que la vibration est bien localisée pour les fréquences hautes, elle l'est moins pour les fréquences basses (figure 11.8B). Le codage des sons va dépendre de la position sur la membrane basilaire des cellules sensorielles auditives (qui sont toutes identiques) de l'organe de Corti. La différence de rigidité des fibres entre la base et l'apex explique la dissymétrie des seuils de réponse des cellules auditives. Les fibres raides vers l'apex donnent un front raide, les fibres souples vers la base étalent la réponse (figure 11.8C).

Organe de Corti

L'*organe de Corti* constitue le récepteur auditif proprement dit. Il est situé dans le canal cochléaire, et repose sur toute la longueur de la membrane basilaire. Il est constitué des cellules réceptrices primaires, disposées autour du *tunnel de Corti* (voir figure 11.7), avec une rangée de cellules auditives internes et trois rangées de cellules auditives externes, ainsi que de la *membrane tectoriale*, épaisse, qui s'insère du côté interne, est libre du côté externe et surplombe l'ensemble. Cette dernière joue un rôle capital dans la transduction des sons.

Le tunnel de Corti est rempli de périlymphe, ce qui permet la transmission des potentiels d'action le long des dendrites des cellules secondaires et des axones afférents (rétrocontrôle) qui le traversent librement. De chaque côté de ce tunnel de section triangulaire, on compte une rangée d'environ 3 500 cellules auditives internes et trois rangées d'environ 4 000 cellules auditives externes (à peu près 12 500 en tout).

Cellule auditive

Les cellules auditives internes et externes (appelées aussi cellules ciliées internes [CCI] et cellules ciliées externes [CCE]) comportent à leur pôle apical trois rangées de cils, alignés pour les internes, en V pour les externes (figure 11.9). Les cils les plus externes (du côté du bord libre de la membrane tectoriale), ou kinociliums, sont plus grands et sont attachés à la membrane tectoriale qui les surplombe (figure 11.10). L'extrémité de chaque cil est attachée par un fin filament à l'extrémité du cil qui lui est externe. À l'extrémité de chaque cil (sauf les kinociliums) existe un canal potassique (figure 11.11), qui s'ouvre mécaniquement lorsque le filament tire sur le cil, ce qui permet au potassium dont l'endolymphe est très riche de pénétrer dans la cellule. On trouve dans les cils des filaments d'actine capables d'entraîner leur contraction. Au pôle basal de la cellule se trouvent des synapses glutamatergiques avec les dendrites des cellules sensorielles secondaires, centripètes, dont les corps cellulaires constituent le ganglion spiral. On trouve aussi à la base des synapses cholinergiques avec des axones afférents venant de fibres centrifuges. Ce sont les dendrites et axones connectés aux cellules externes qui traversent le tunnel de Corti.

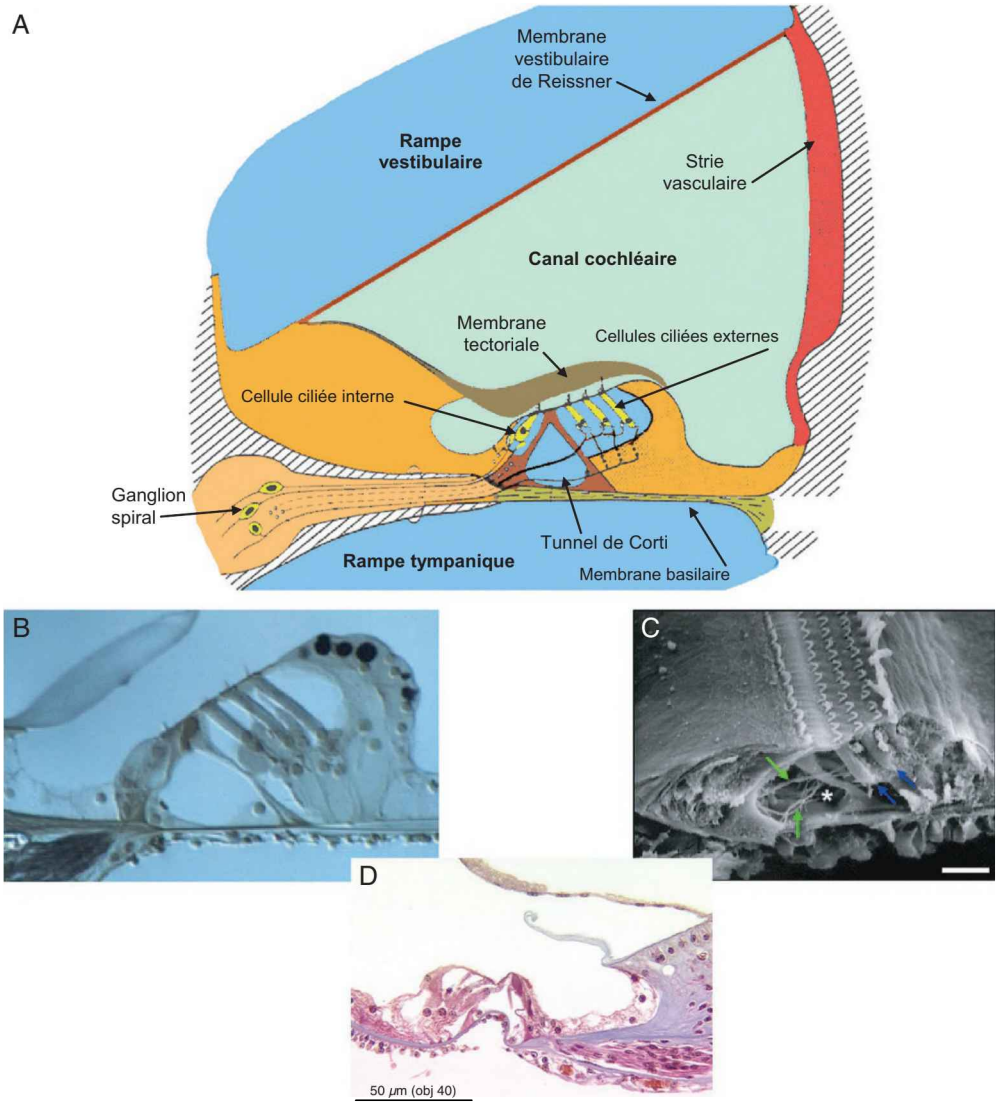


Figure 11.7 L'organe de Corti. A. Représentation schématique. **B** et **C.** Photographie en microscopie électronique et en microscopie à balayage. Les flèches vertes montrent les dendrites libres traversant le tunnel de Corti (*). Les flèches bleues montrent deux cellules externes. **D.** Coupe histologique de l'organe de Corti (la partie interne est ici à droite, contrairement au schéma A). *Source fig. B–D : Marc Lenoir, extrait de Promenade autour de la cochlée (www.cochlee.info), R. Pujol et al., INSERM et université Montpellier 1 ; reproduit avec l'autorisation de R. Pujol et M. Lenoir. Histologie du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

Transduction des sons

La période réfractaire des cellules nerveuses, qui est d'environ 1 ms, ne permettrait pas de coder un son par une fréquence de décharge cellulaire au-delà de 1 kHz. Pourtant, les sons audibles vont jusqu'à 20 kHz. Le codage de l'information sonore est donc réalisé d'une autre manière. Ce codage est en fait entièrement dépendant de la manière dont la membrane basilaire répond aux différentes fréquences.

Les cellules auditives sont toutes identiques de la base à l'apex. Le fait qu'elles codent des sons différents vient uniquement de leur localisation physique sur la membrane basilaire : celles de la base codent des fréquences élevées, alors que celles de l'apex codent des fréquences basses. Leur position « géographique » sur la membrane détermine leur fréquence préférentielle. Néanmoins, si pour un son de faible amplitude, une cellule n'est activée que pour sa fréquence préférentielle, lorsque le son augmente d'amplitude, la membrane basilaire vibre de manière plus ample, et la plage de fréquences auxquelles une cellule répond augmente de largeur autour de sa fréquence préférentielle (figure 11.12). Du fait des propriétés physiques de la membrane basilaire, les cellules de la base ne répondent qu'à des fréquences élevées, alors que plus on se déplace vers l'apex, plus la plage de fréquences à laquelle une cellule répond, même à faible amplitude, s'élargit, tout en ayant une fréquence préférentielle de plus en plus basse. De ce fait, la courbe de réponse des cellules auditives est dissymétrique, avec un front aplati vers les fréquences basses, et raide vers les fréquences élevées (voir figures 11.8C et 11.12). Plus l'amplitude de la vibration est importante, plus les cellules déchargent avec une fréquence élevée. Comme l'amplitude des vibrations d'une portion

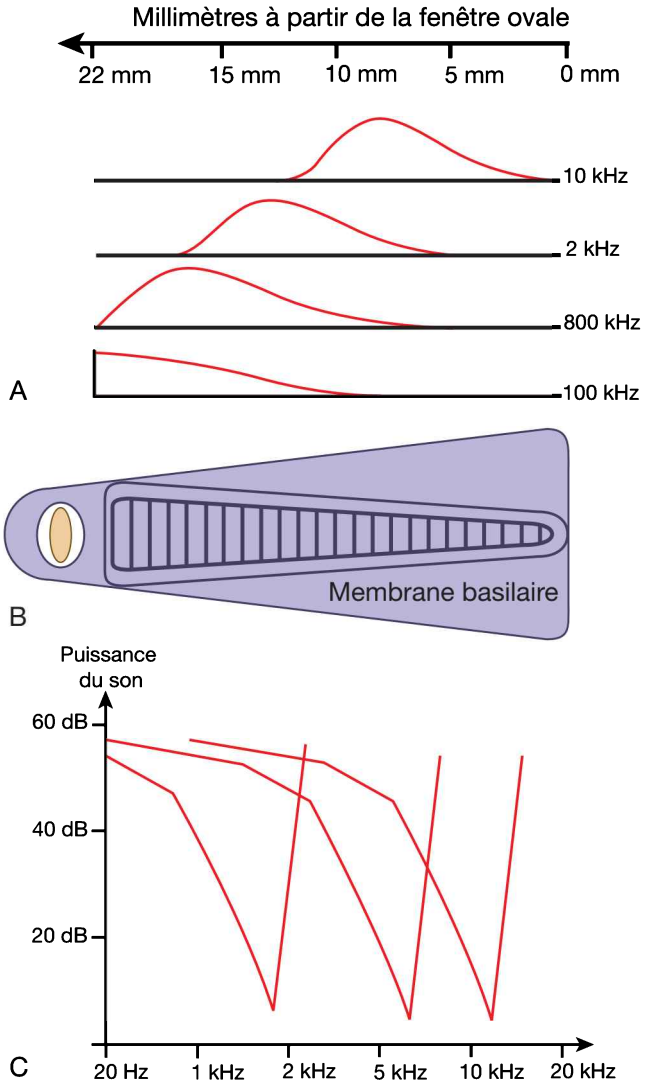


Figure 11.8 La membrane basilaire et la réponse de la cellule selon sa position sur la membrane basilaire. A. Amplitude de vibration de la membrane. **B.** La membrane basilaire. **C.** Seuil de réponse de la cellule.

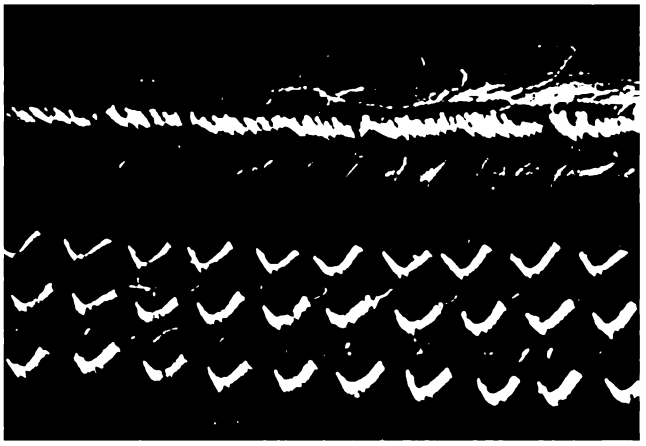


Figure 11.9 Les rangées de cellules ciliées auditives. En haut : la rangée de cellules ciliées internes. En bas : les trois rangées de cellules ciliées externes. *Source : Marc Lenoir, extrait de Promenade autour de la cochlée (www.cochlee.info), R. Pujol et al., INSERM et université Montpellier 1 ; reproduit avec l'autorisation de R. Pujol et M. Lenoir.*

Figure 11.10 Les cils et le kinocilium d'une cellule auditive externe. Les flèches montrent le filament entre les cils. *Reprinted from Hear Res, vol 35, Osborne et al., Further observations on the fine structure of tip links between stereocilia of the guinea pig cochlea, pp. 99–108, © 1988, with permission from Elsevier.*

donnée de la membrane basilaire dépend de la fréquence, il existe une *tonotopie* cochléaire, autrement dit une relation « géographique » entre la position de la cellule sur la membrane et la fréquence à laquelle cette cellule répond.

Le mécanisme de transduction se passe en deux temps. Les seules cellules auditives vraies (celles qui envoient des informations au cortex auditif) sont les cellules ciliées internes, mais leur fonctionnement nécessite la mise en jeu des cellules ciliées externes. Les cellules ciliées internes et externes ont des seuils de mise en jeu très différents. Les cellules internes sont très peu sensibles, et nécessitent de grands mouvements de la membrane basilaire pour décharger. Une amplification mécanique est indispensable. Celle-ci est fournie par les cellules externes qui, elles, sont très sensibles. Lorsque la membrane basilaire entre en vibration, elle soulève l'organe de Corti, et les cellules auditives. Les mouvements relatifs entre la membrane tectoriale et la membrane basilaire, qui vibrent autour de deux axes décalés, soumettent les cils des cellules externes à des contraintes qui tirent les kinociliums vers l'extérieur (figure 11.13), ce qui ouvre les canaux potassiques et permet l'entrée de K^+ du fait de la forte concentration de K^+ dans le canal cochléaire. Cela dépolarise la cellule et entraîne une entrée de Ca^{++} qui active les filaments d'actine des cils. Ces contractions font entrer la membrane tectoriale en résonance, accentuent la vibration

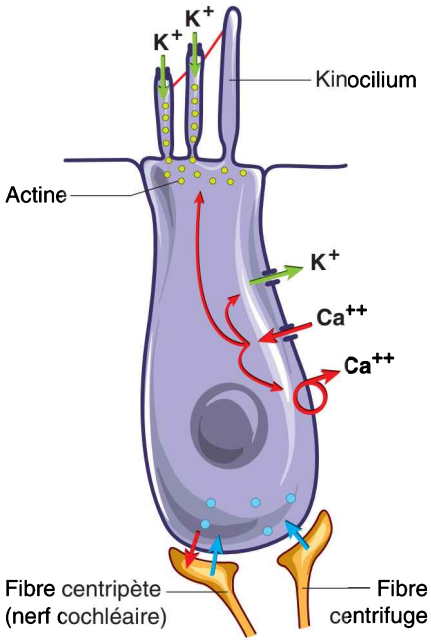


Figure 11.11 La cellule ciliée auditive. Les cils, les canaux et les mouvements ioniques impliqués.

de cette portion de la membrane basilaire, et excitent enfin les cellules ciliées internes qui envoient alors des potentiels d'action sur le nerf auditif (figure 11.14). Le K^+ sort, suivi du Ca^{++}, et le processus s'arrête. Les mouvements de la membrane provoquent des ondes appelées *oto-émissions* spontanées, enregistrables avec un micro très sensible et recherchées en ORL. Leur absence signe un dysfonctionnement des cellules ciliées externes, et s'observe dans les surdités ayant comme origine la destruction de ces dernières.

Ainsi, l'amplification du mouvement de la membrane tectoriale grâce à ce mécanisme permet aux cellules ciliées internes d'être activées et de décharger. Ce sont les seules cellules auditives à participer directement à l'audition. Les cellules ciliées externes ne sont là que pour permettre aux cellules ciliées internes d'être excitées. De ce fait, elles sont absolument capitales pour le fonctionnement du système auditif, et doivent être préservées. Il faut savoir qu'elles sont détruites par des sons trop forts, qui font trop fortement vibrer la membrane basilaire, jusqu'à détruire les cils, et donc les cellules. Une fois excitées, les cellules ciliées internes envoient leurs messages en libérant du glutamate via les dendrites (fibres myélinisées, donc de conduction rapide) des cellules secondaires se trouvant dans le ganglion spiral vers le *noyau cochléaire*. En retour, des fibres inhibitrices viennent du noyau cochléaire sur les cellules ciliées externes, les hyperpolarisent, et donc arrêtent le processus amplificateur de façon réflexe. La sensibilité de la réponse des cellules ciliées internes est modulable par des afférences centrales (noyau ventromédian du corps trapézoïde) inhibitrices acétylcholinergiques, par l'intermédiaire de fibres nerveuses agissant principalement sur les cellules ciliées externes. En résumé, on est plutôt en présence d'un système de résonateurs amortis (constitués par les cellules ciliées externes) mis en action grâce à la conformation physique de la membrane basilaire lui permettant d'entrer en résonance avec l'onde sonore.

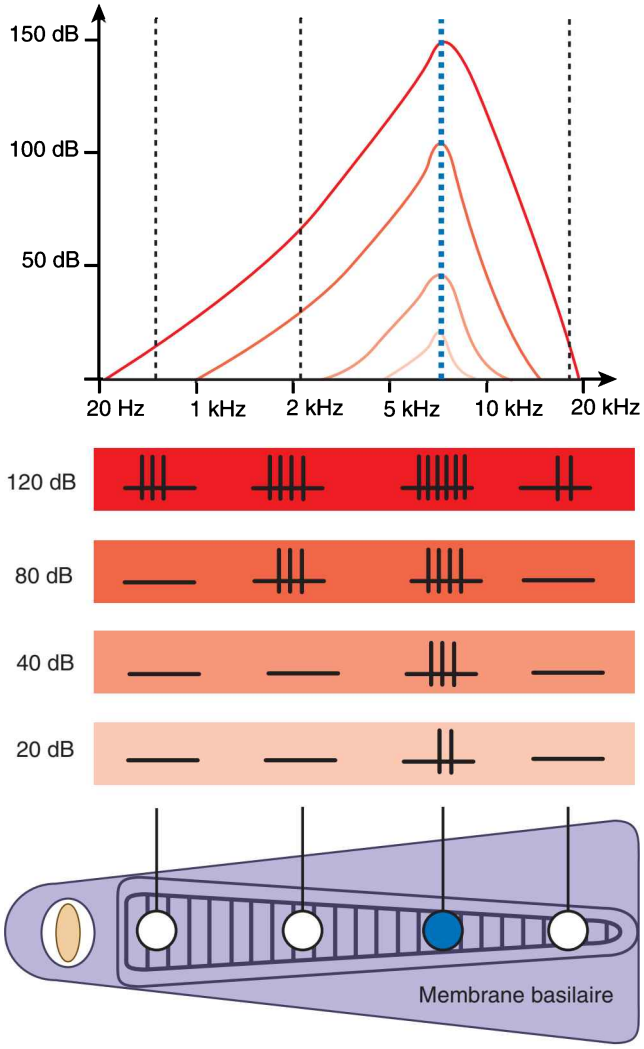


Figure 11.12 La réponse de quatre cellules auditives selon leur position sur la membrane basilaire lorsque l'intensité du son augmente. Au milieu : la réponse de chaque cellule pour un son de 7 kHz augmentant d'intensité. En haut : les courbes de réponse de la cellule bleue dont la fréquence préférentielle est de 7 kHz. On note l'augmentation de la largeur de la courbe de réponse autour de sa fréquence préférentielle lorsque le son augmente d'intensité.

Mécanisme de la transduction

- Vibration de la membrane basilaire.
- Étirement des cils des cellules externes et ouverture des pores potassiques.
- Entrée de potassium, et donc dépolarisation.
- Entrée de calcium et activation des filaments d'actine.
- Contraction des cils des cellules ciliées externes.
- Mise en résonance de la membrane tectoriale.
- Activation des cellules ciliées internes.
- Sortie de potassium puis de calcium.
- Arrêt du processus.

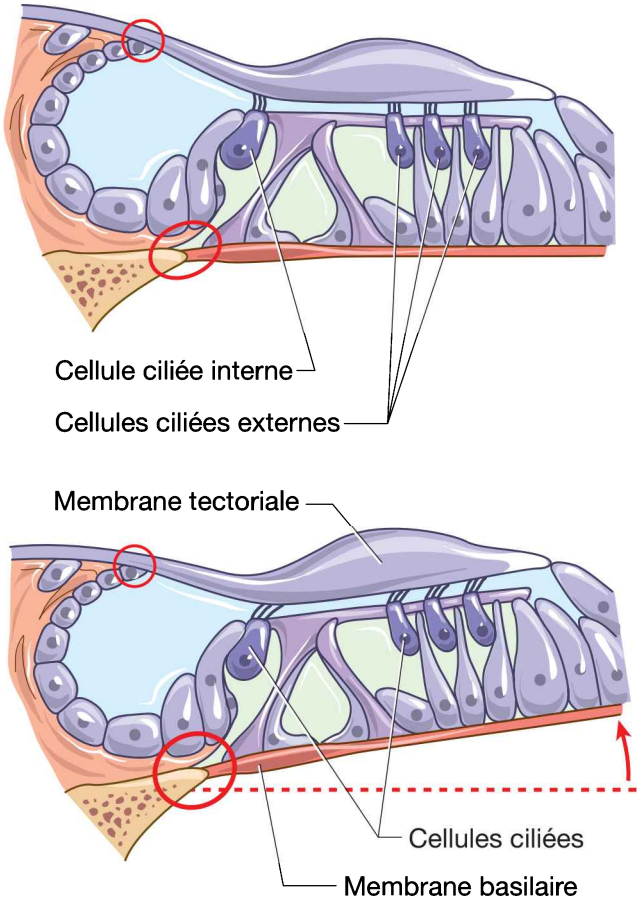


Figure 11.13 Mécanisme de la membrane tectoriale lors de la vibration de la membrane basilaire. On note le déplacement des cils des cellules ciliées externes et internes, dû au décalage des axes de rotation indiqués par les cercles externes.

Voies auditives

Les axones myélinisés, de conduction rapide, des cellules ciliées internes présentent un haut degré de divergence, puisque 3 500 cellules ciliées internes divergent vers 20 000 cellules du noyau cochléaire. Les cellules ciliées externes envoient leurs messages (fibres non myélinisées, de conduction lente) vers le système afférent spiral (5 % du nerf auditif), dont le rôle est encore incompris. Elles présentent un haut degré de convergence, puisque les axones des 12 500 cellules ciliées externes convergent vers 1 000 neurones seulement.

Noyau cochléaire

Avant de sortir de la cochlée, l'information auditive a déjà subi un filtrage soit global par modification de la mobilité de la chaîne des osselets, soit fréquentiel par action directe au niveau de la sensibilité de certaines cellules. Seulement 25 000 fibres environ sortent de chaque cochlée, ce qui peut sembler très faible au regard de l'importance de l'audition pour la communication parlée. Deux particularités préservent l'acuité auditive en dépit de ce faible nombre. D'une part, ces fibres se divisent en un grand nombre de branches en entrant dans le *noyau cochléaire* au sein du tronc cérébral, et forment un réseau dense et très organisé se distribuant sur différentes régions de ce noyau. Ainsi, la représentation tonotopique basilaire unique est projetée en de multiples représentations dans le noyau cochléaire. D'autre part, il existe de nombreux types cellulaires dans ce noyau, avec des types de synapses et des caractéristiques électriques et morphologiques différentes, qui sont spécialisés dans différents traitements de l'information. On en décrit quatre catégories principales : les cellules *primary-like* (qui déchargent comme la cellule interne), *onset* (qui ne déchargent qu'au début), *chopper* (qui hachent le signal), *pauser and buildup* (qui déchargent, pausent et repartent), chacune ayant une fonction de transfert différente assurant une mise en forme de l'information brute apportée par les cellules réceptrices primaires via le neurone secondaire (figure 11.15).

Voies ascendantes

À la sortie du noyau cochléaire, les axones rejoignent les structures supérieures après de nombreux relais avant d'arriver au cortex (figure 11.16). Les axones des cellules des noyaux cochléaires rejoignent principalement les *complexes olivaires supérieurs* (COS), avec une projection bilatérale (les axones qui rejoignent le COS controlatéral forment le *corps trapézoïde*). Une partie des axones rejoignent le *noyau du lemnisque latéral* controlatéral et d'autres vont directement au *colliculus inférieur* (ou tubercule quadrijumeau postérieur) controlatéral. Les axones sortant du COS rejoignent les mêmes structures (noyau du lemnisque latéral et colliculus inférieur) homolatérales. L'ensemble des axones rejoignant le colliculus inférieur constitue le *lemnisque latéral*. Les axones sortant du colliculus inférieur rejoignent les *corps géniculés médians* homo- et controlatéraux. Ces derniers constituent le thalamus auditif et donc le dernier relais avant le cortex auditif. Ainsi, les voies auditives ascendantes sont complexes et redondantes, avec projection bilatérale dès le COS, ce qui explique que seules les atteintes bilatérales entraînent des surdités importantes (voir figure 11.21). Ce sont essentiellement les différents relais sur ces voies qui sont explorés par la technique des potentiels évoqués auditifs (PEA). Au cours de ce trajet, le message auditif subit un filtrage sélectif par un mécanisme d'inhibition latérale, souvent rencontré dans le système nerveux. Au fur et à mesure que l'on se rapproche du cortex, les neurones des voies auditives centrales répondent à une gamme de fréquences de plus en plus étroite (voir figure 11.16). Le codage devient donc de plus en plus précis au passage des différents relais. C'est l'organisation tonotopique, conservée tout au long des voies auditives, qui permet ce filtrage par inhibition latérale, puisque chaque cellule, qui code une fréquence préférentielle, inhibe ses voisines qui, elles, codent les fréquences inférieures et supérieures. Donc, mécaniquement, la gamme de fréquences se referme progressivement (voir figure 11.16B).

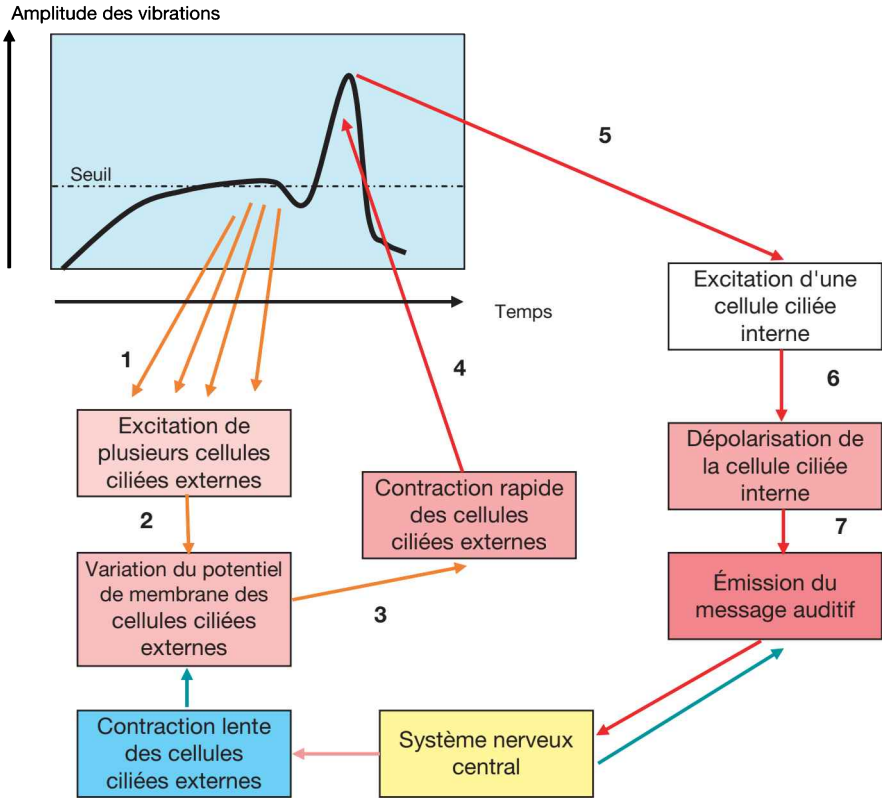


Figure 11.14 Séquence des événements impliqués dans le codage des sons.

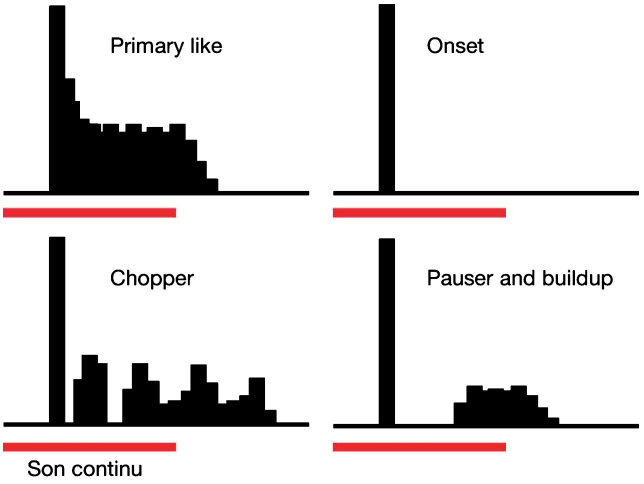


Figure 11.15 Histogrammes de fréquence de décharge des quatre principaux types de cellule rencontrés dans le noyau cochléaire lorsqu'un son continu est envoyé (barre rouge). Abscisses : temps. Ordonnées : fréquence moyenne par classe.

Cortex auditif

Le cortex auditif est situé dans le lobe temporal, profondément enfoui au fond de la scissure sylvienne, sur sa berge inférieure. Il est situé sur la face supérieure du lobe temporal et occupe la première circonvolution temporale (T1) ou gyrus temporal supérieur, le gyrus de Heschl et le planum temporal. Au niveau cortical, la tonotopie est conservée, avec des bandes d'égale largeur pour chaque octave (figure 11.17). Il existe deux aires de projection tonotopique, l'aire auditive primaire (aire A I) entourée de l'aire auditive secondaire (aire AAF [*anterior auditory field*]) (figure 11.17). À côté de cette représentation tonotopique, il existe une représentation de la binauralité, qui est perpendiculaire à la représentation tonotopique, avec des alternances de bandes dont les cellules répondent à la stimulation des deux oreilles (projection binaurale, dite EE [*excited-excited*]) et des bandes dont les cellules répondent à la stimulation de l'oreille controlatérale, mais sont inhibées par la stimulation de l'oreille homolatérale (dite EI [*excited-inhibited*]). Une organisation en colonnes de dominance auriculaire, comparable à celle rencontrée dans le cortex occipital, visuel, et dans le cortex pariétal, somesthésique, existe donc également au niveau du cortex auditif (figure 11.18). Il semble exister une latéralisation fonctionnelle, avec un cortex temporal droit codant les sons purs (une lésion du cortex droit donne des troubles de la reconnaissance musicale), et un cortex gauche plutôt spécialisé dans le codage spectro-temporel (les harmoniques), indispensable à la discrimination du langage.

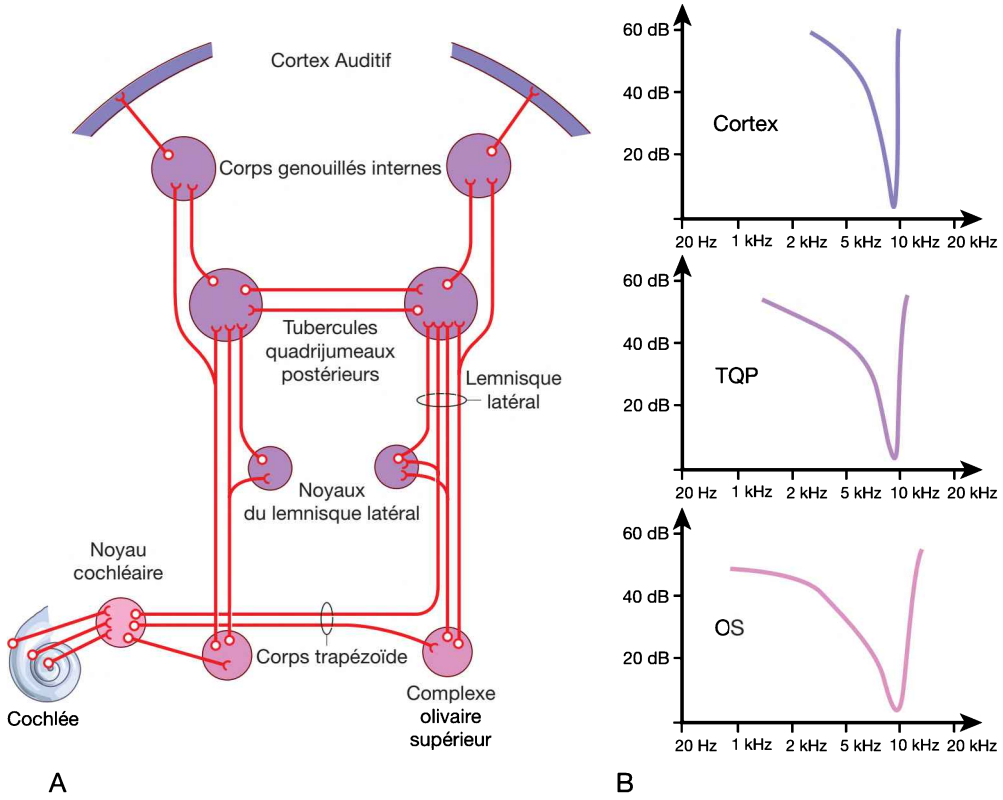


Figure 11.16 Voies auditives et inhibition latérale. A. Les voies auditives, dont on remarque la bilatéralisation. **B.** Seuils des cellules au niveau des différents noyaux. De bas en haut : complexe olivaire supérieur (OS), tubercules quadrijumeaux postérieurs (TQP) et cortex. On notera le resserrement de la courbe lorsque l'on se rapproche du cortex, dû à l'inhibition latérale.

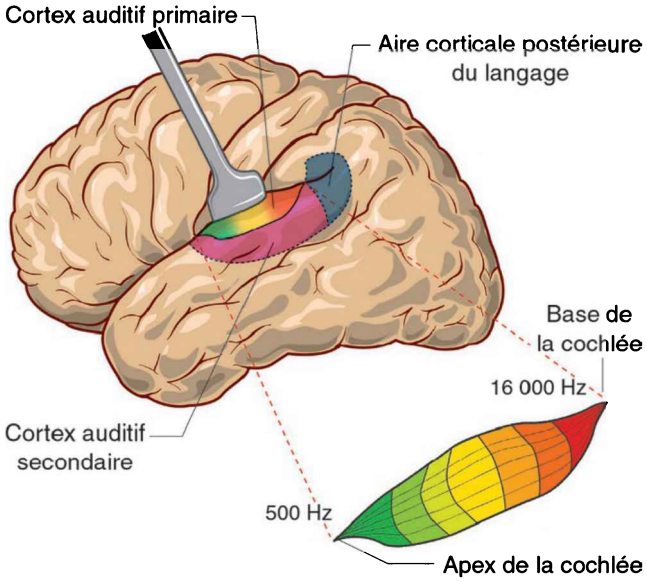


Figure 11.17 Cortex auditif primaire (multicolore), secondaire (rouge) et tonotopie de l'aire auditive primaire. On notera que l'aire postérieure du langage (bleu) se trouve en arrière des aires auditives corticales.

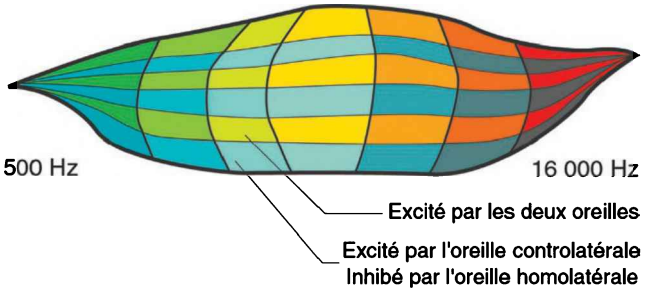


Figure 11.18 Colonnes de dominance auditive et rapports avec la tonotopie au niveau de l'aire auditive primaire.

Fonctions non auditives du système auditif

Le système auditif a d'autres fonctions que l'apprentissage de la parole permettant la communication verbale. Il sert à prendre du plaisir en écoutant de la musique, à être averti lorsqu'un bruit suspect est entendu, et il est aussi utile à la survie de l'individu car il permet de savoir d'où vient ce bruit suspect, potentiel annonceur d'un danger, ou simplement à se réveiller le matin lorsque le réveil sonne. Chez d'autres espèces, comme la chauve-souris, il sert à l'écholocalisation à la manière d'un sonar.

Fonctions d'éveil

À la sortie du noyau cochléaire, quelques axones rejoignent la formation réticulée mésencéphalique et, de là, le thalamus non spécifique, impliqués dans le contrôle de l'attention et de l'éveil. C'est l'existence de ce circuit qui explique qu'un bruit inattendu va entraîner une réaction d'éveil et éventuellement une fuite. Le réveille-matin agit par ce mécanisme. C'est aussi cette voie qui est impliquée dans le fait que, lorsque l'on est très attentif, donc avec une formation réticulée très active, on n'entend plus ce qui se passe autour de soi. La formation réticulée entraîne ici la contraction du muscle de l'étrier qui bloque la chaîne des osselets (voir figure 11.3).

Localisation des sons

Fuir lorsqu'un bruit suspect survient implique que l'on sache d'où vient le bruit alarmant. La stéréolocalisation des sons se fait via deux mécanismes. Le premier implique le noyau latéral du COS, et utilise la différence d'amplitude des sons : le son est perçu avec une plus grande amplitude par l'oreille qui est la plus proche, et il existe une inhibition croisée (via un interneurone) entre les COS des deux côtés. Comme l'inhibition est proportionnelle à l'amplitude du son, elle est plus forte vers le côté opposé au son, ce qui favorise le côté d'où il vient. Le second mécanisme implique le noyau médian du COS, et utilise les différences de latence d'arrivée des potentiels d'action. Du fait de la bilatéralisation des voies, les potentiels d'action venant des deux côtés convergent sur les cellules du COS, et arrivent simultanément sur les cellules les plus éloignées du côté recevant directement le son, car le signal met plus longtemps à venir du côté opposé au son que de celui du son (figure 11.19).

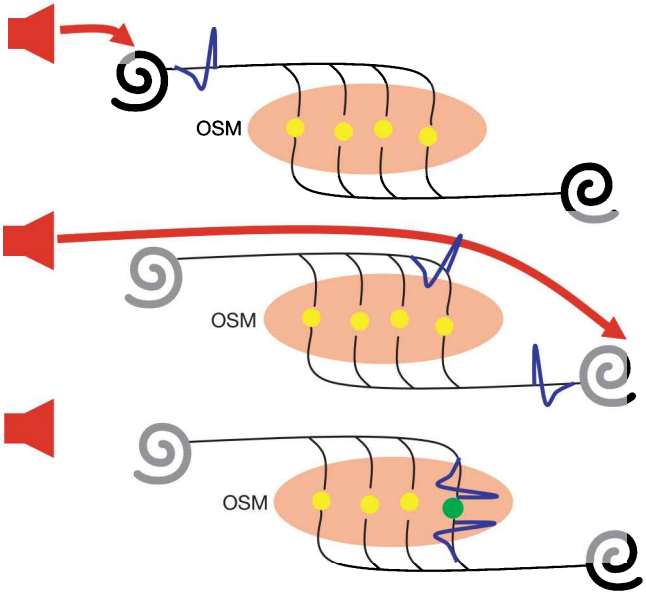


Figure 11.19 Localisation des sons par la temporalité. De bas en haut : le son arrive d'abord au niveau de la cochlée la plus proche et déclenche un potentiel d'action qui est émis vers le complexe olivaire supérieur médian (OSM). Le son arrive plus tard au niveau de la cochlée hétérolatérale, et le potentiel d'action est donc émis plus tard. Selon la différence de latence des sons, les potentiels d'action arrivent simultanément sur un des neurones, qui va donc coder cette différence de latence et pouvoir déterminer d'où vient le son.

Explorations fonctionnelles

L'exploration fonctionnelle de l'audition chez l'homme se fait par des méthodes objectives, qui ne nécessitent pas la participation du sujet, qui sont généralement réalisées au sein des laboratoires d'explorations fonctionnelles neurologiques, et une méthode subjective, nécessitant la participation du sujet, généralement réalisées par les ORL. Les méthodes objectives utilisent la méthode du moyennage de potentiels électriques enregistrés par une électrode à la suite d'un son bref (*click*) envoyé dans une oreille (voir le chapitre 9 pour le détail de cette technique). Les réponses du nerf survenant avec une latence fixe après le *click* se somment, alors que les événements aléatoires s'annulent.

Potentiel évoqué auditif

L'enregistrement se fait au niveau du cortex. L'électrode est placée à distance de l'oreille, sur le crâne, et permet d'enregistrer cinq ondes principales numérotées de I à V (figure 11.20). La première (I), avec une latence de 1 ms, correspond au potentiel du nerf auditif; les autres correspondent aux différents relais des noyaux du tronc cérébral : l'onde II au noyau cochléaire, l'onde III au COS, l'onde IV au noyau du lemnisque latéral. L'onde V, ample et qui absorbe souvent l'onde IV, est due au colliculus inférieur. Parfois, une onde VI due au corps géniculé médian est visible, ainsi que des potentiels tardifs, corticaux. Toutes ces ondes sont de faible amplitude (<1 µV) et nécessitent un moyennage sur un grand nombre de stimulus (1 000 à 5 000 *clicks*) pour être extraites du bruit de fond que constitue l'activité électrique corticale (EEG) sous-jacente.

Oto-émissions acoustiques provoquées

Les oto-émissions acoustiques (OEA) renseignent sur les mécanismes actifs et les propriétés motrices des CCE. Leurs mouvements provoquent des mouvements liquidiens qui sont à l'origine de ces OEA. Quand on émet un son très bref dans le conduit auditif externe, il est possible d'y enregistrer des sons émis par la cochlée. On appelle ce type d'enregistrement des oto-émissions acoustiques provoquées (OEAP) et cela constitue un moyen simple, rapide et objectif de vérifier l'intégrité des mécanismes actifs de la cochlée. La recherche des OEAP consiste à envoyer une fréquence donnée dans l'oreille et à rechercher les oto-émissions dans un microphone. Chaque individu présente une trace caractéristique en réponse au même clic sur chaque oreille, mais elle diffère d'un individu à l'autre. C'est un test fiable, reproductible et atraumatique, dont le meilleur paramètre d'interprétation est la présence ou l'absence d'OEAP. Le seuil de détection des OEAP sur un sujet normo-entendant est très bas (–10 dB, bien inférieur au seuil de perception), ce qui en fait un test très sensible. Cela permet d'explorer indirectement la fonction des cellules auditives ciliées externes, qui sont précocement touchées par les pathologies de l'oreille interne.

Impédancemétrie

Il s'agit d'une mesure objective de l'impédance de l'oreille moyenne. Le conduit auditif est obturé, et une sonde génère un son de 220 Hz à 65 dB ; le son se réfléchit sur le tympan et l'énergie résiduelle est mesurée. Un troisième canal permet de modifier la pression dans le conduit auditif externe.

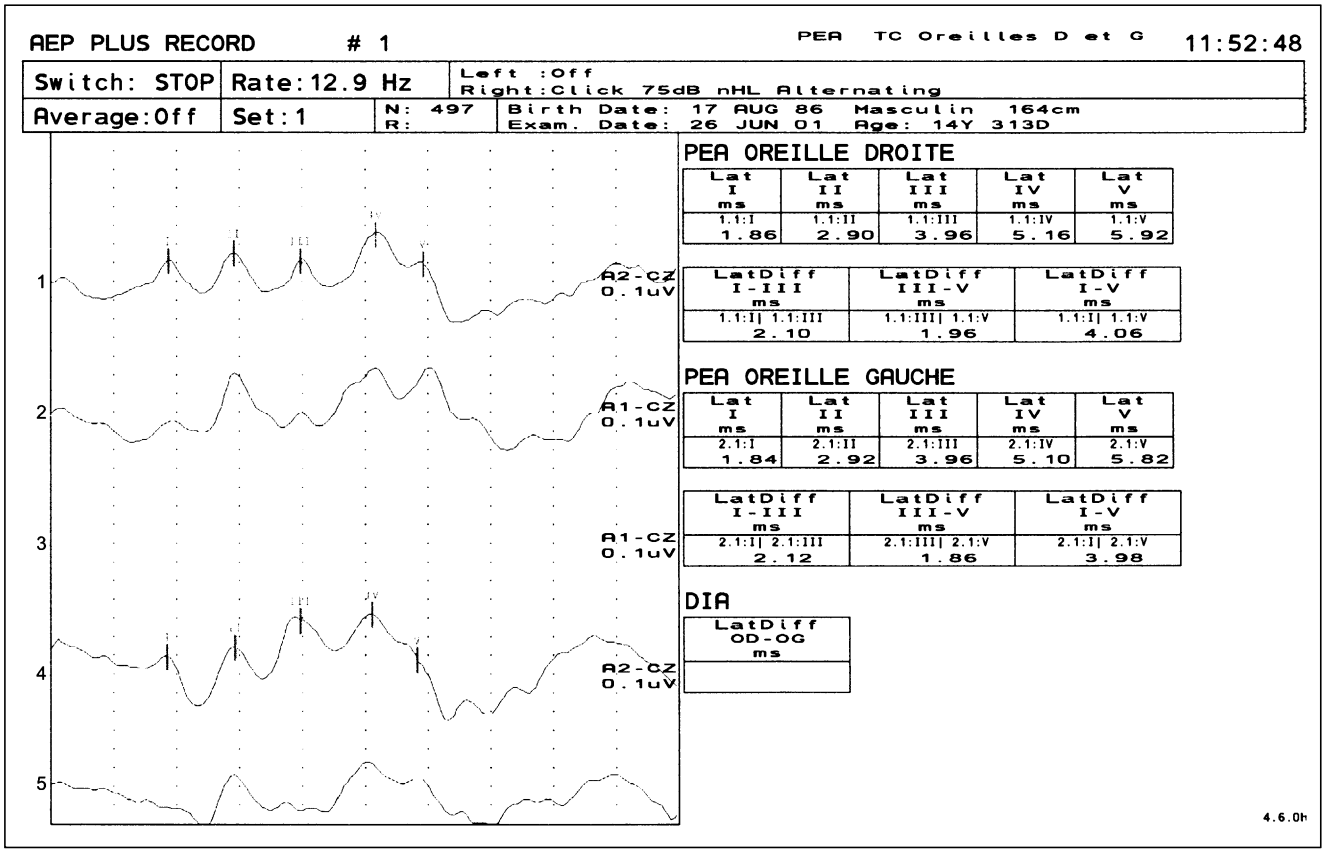


Figure 11.20 Potentiel évoqué auditif. Les ondes I à V sont indiquées par les petits traits verticaux sur les courbes. Il s'agit d'un PEA normal de chaque côté.

Acoumétrie

Il s'agit de tests subjectifs, permettant de juger du type de surdité, de perception ou de transmission (voir l'encadré sur les différents types de surdités). Le *test de Weber* se pratique en posant des diapasons calibrés sur le front du sujet, qui perçoit normalement des vibrations sonores. Si le sujet présente une audition normale et symétrique, il perçoit la vibration au milieu du front, dans le crâne; on dit que « le Weber est indifférent » puisque la conduction osseuse est symétrique. Si la conduction est latéralisée, le sujet exploré perçoit la vibration du côté sain dans le cas d'une surdité de perception (car le son est transmis normalement par l'oreille moyenne), et du côté malade dans le cas d'une surdité de transmission (car l'atteinte de l'oreille moyenne protège l'oreille interne du bruit de fond de l'extérieur). Le *test de Rinne* compare la conduction aérienne et la conduction osseuse, toujours avec un diapason, mais en le plaçant d'abord sur la mastoïde, puis, lorsque le seuil de perception est atteint, en le présentant devant le pavillon de l'oreille. En cas de surdité de transmission, le son n'est pas perçu, alors qu'en cas de surdité de perception, le son est de nouveau entendu, car l'oreille moyenne joue son rôle d'adaptateur d'impédance et amplifie le son de 40 dB environ.

Audiogramme

L'audiogramme est une méthode subjective faisant intervenir la perception auditive du sujet et nécessitant donc sa coopération. Il existe deux types d'audiométrie, l'audiométrie tonale liminaire et l'audiométrie vocale.

Au cours de l'*audiométrie tonale liminaire*, on fait entendre au sujet des sons de fréquences croissantes en notant son seuil de perception pour chaque fréquence. La courbe reliant ces points constitue l'audiogramme (figure 11.21). Celui-ci évolue au cours de la vie. À 20 ans, il existe une perte non significative en fréquences aiguës (8 kHz); à 40 ans, la perte dans les aigus s'accentue, mais n'est pas handicapante, alors qu'elle le devient vers 60 ans, où la perte dans les aigus devient significative (> 40 dB) dès 4 kHz, ce qui gêne la compréhension de la parole en supprimant les harmoniques des « sifflantes ». À 90 ans, la perte des fréquences moyennes (2 kHz) devient importante et l'audition est vraiment altérée.

Au cours de l'*audiométrie vocale*, on réalise un test à la voix chuchotée ou forte, ce qui place l'exploration de la voie auditive dans des conditions de fonctionnement normal. Les résultats peuvent différer nettement de ceux de l'audiométrie tonale, qui teste des sons purs, alors que nous avons généralement à entendre des mots que l'on doit comprendre. L'audiométrie vocale teste l'intelligibilité de la parole, et comptabilise le nombre de mots reconnus, en fonction de l'intensité du chuchotement (voir figure 11.21).

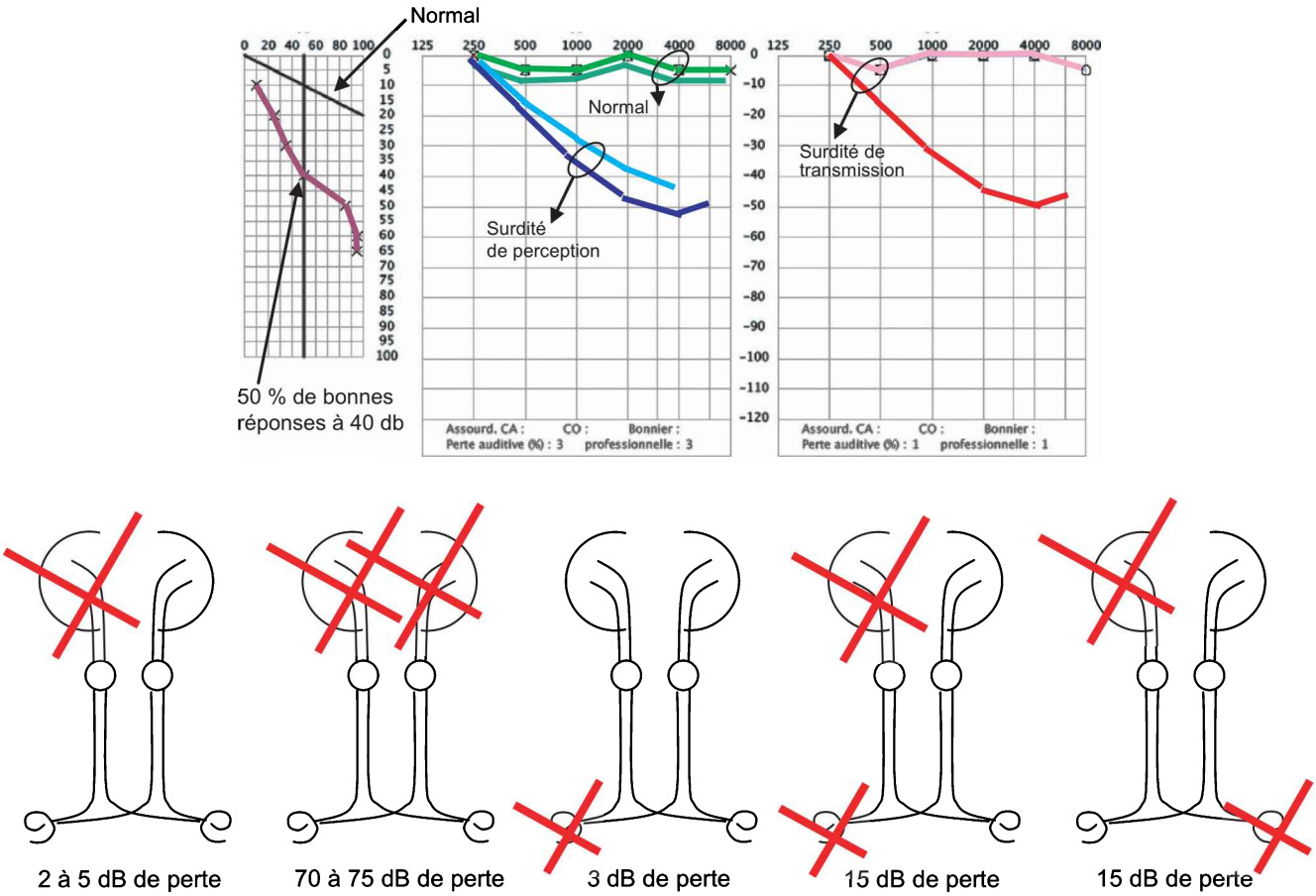


Figure 11.21 Audiogrammes et surdités. En haut à gauche : audiogramme vocal. En haut à droite : audiogramme tonal avec trois courbes types, normal (vert), surdité de perception (bleu) ou de transmission (rouge). La courbe de couleur claire indique la transmission aérienne, la courbe foncée, la transmission osseuse. En bas : schéma des voies auditives avec la perte auditive engendrée par la perte de la ou des structure(s) barrée(s) d'une croix rouge.

Surdités

On appelle *surdité* une diminution permanente ou provisoire des facultés auditives. L'audition est considérée comme normale lorsque la perte auditive est inférieure à 20 dB. Sur le plan médical, les surdités sont classées en quatre catégories. En fonction du type de lésion (voir figure 11.21), on distingue plusieurs formes de surdités.

- La *surdité de perception :* elle concerne la transmission nerveuse des sons. Elle est due à une atteinte de l'oreille interne ou du nerf auditif. Quand les cellules ciliées externes sont détruites (sons trop forts, baladeurs, concerts techno), leur rôle de résonateur manque. Les fréquences touchées les premières sont les fréquences aiguës. La déformation atteint autant les sons externes que la voix du malentendant. Cette surdité peut être totale.
- La *surdité de transmission :* elle concerne la transmission physique du son. Elle est due à une atteinte du conduit auditif, du tympan ou des osselets. La perte prédomine sur les fréquences graves et n'est jamais totale. La personne perçoit néanmoins sa voix normalement.
- La *surdité mixte :* elle conjugue les deux surdités précédentes.
- La *surdité brutale :* elle est rare, mais peut apparaître à tout âge, enfance comprise. Elle apparaît sans cause décelable. Elle doit être considérée comme une urgence médicale, car elle doit être traitée très rapidement.

Système auditif

- Le codage des sons est dû à la position des cellules sur la membrane basilaire.
- Les cellules auditives internes sont les seules « vraies » cellules auditives.
- Les cellules auditives externes sont indispensables à la mise en jeu des cellules auditives internes.
- Il existe une inhibition latérale progressive du noyau cochléaire au cortex.
- Il existe une bilatéralisation importante.
- Il existe une tonotopie par octave.
- Le système auditif a d'autres rôles que l'audition.

Acouphènes

On appelle acouphènes des sons, principalement des bourdonnements ou des sifflements, entendus dans une ou deux oreilles ou dans la tête en l'absence de toute source sonore. Ce sont des perturbations invalidantes, se produisant dans environ 15 à 17 % de la population, à n'importe quel âge, mais principalement après 60 ans car ils accompagnent souvent la baisse

d'acuité auditive. Cela explique que l'on en voit de plus en plus chez l'adulte jeune, du fait de la vogue des baladeurs et autres concerts électroniques, qui abîment les oreilles internes par arrachement des cils de CCE.

Les acouphènes sont des symptômes et non une pathologie, dont la physiopathologie est encore mal connue, et c'est pourquoi il n'existe pas de traitement médicamenteux capable de les supprimer. L'acouphène est le résultat d'un signal nerveux produit anormalement au niveau des voies auditives, et donc traité comme un son réel par le cortex. Il peut être ignoré par le patient ou non, en fonction de son état émotionnel, ou de l'état de son système nerveux végétatif. Normalement, un événement répétitif finit par être ignoré par le cortex (habituation), mais pas chez les personnes sujettes aux acouphènes, qui peuvent devenir en permanence conscientes de leur présence. Cela peut entraîner des troubles de l'endormissement, des difficultés de concentration, et surtout une baisse notable de la qualité de vie. L'acouphène survient fréquemment après un traumatisme sonore ou un choc émotionnel, mais en général son origine n'est pas clairement identifiée.

Sur le plan thérapeutique, on est assez démuni. Les thérapeutiques médicales se limitent aux vasodilatateurs et oxygénateurs périphériques et aux anxiolytiques, ou bien à des appareillages combinés associant une prothèse auditive amplificatrice, pour combattre l'hypoacousie, et un générateur de bruit, pour tenter de recréer de l'habituation, accompagné d'une prise en charge psychologique. Des sociétés commercialisent des masqueurs d'acouphènes sur ce principe.

Chapitre 12

Le système vestibulaire

Jean-François Vibert (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Vestibule et cellules ciliées 145
Efférences du système vestibulaire 147
Régulation des mouvements oculaires 148
Régulation du tonus musculaire et de la posture 150
Régulation de l'activité du vague 150

Sans équilibre, l'être humain, normalement bipède, est très diminué car il ne peut rester debout. La pesanteur à laquelle est soumis en permanence doit être prise en compte pour régler le tonus des différents groupes musculaires lors des postures et des mouvements. Cette adaptation à la pesanteur se nomme équilibration. Quatre systèmes sont mis en jeu dans l'équilibration : la vision, le tact, la proprioception, et les vestibules situés de chaque côté de la tête dont les cellules réceptrices déterminent à chaque instant la position de la tête par rapport à la verticale, ainsi que ses mouvements dans l'espace. Un exemple du rôle joué par les récepteurs vestibulaires est le maintien de la position verticale d'une personne placée dans un métro. Au moment du démarrage, une nouvelle répartition du tonus musculaire des membres inférieurs et des muscles axiaux sera réalisée pour éviter la chute. Les antagonistes des muscles précédents se contracteront lorsque la décélération du train assurera son arrêt. Les *récepteurs vestibulaires* apparaissent comme des organes sensoriels, capables d'évaluer la gravité et les modifications des forces résultant de la mise en mouvement de la tête, aussi bien dans les accélérations linéaires que circulaires.

Vestibule et cellules ciliées

L'oreille interne est située dans l'os temporal. Elle est constituée d'une série de cavités communicantes, s'ouvrant aussi bien vers l'extérieur que vers l'intérieur du crâne (voir la figure 11.4 montrant une image par résonance magnétique de l'oreille interne humaine). Vers l'extérieur, deux ouvertures tapissées d'une membrane (la fenêtre ronde et la fenêtre ovale) se situent à la jonction entre l'oreille moyenne et l'oreille interne (voir chapitre 11). À l'intérieur de ces cavités, se trouve un *système membranaire* complexe et fermé qui baigne dans un liquide lui servant d'amortisseur, la *périlymphe*. Ce système membranaire est lui-même rempli d'un autre liquide nommé *endolymphe*, qui est commun aux deux parties du système membranaire, la partie propre à l'audition constituée par la *cochlée* (voir chapitre 11), et la partie propre à l'équilibration qui est constituée par le *vestibule*. Les fibres nerveuses efférentes des deux systèmes constituent un nerf commun, le *nerf vestibulocochléaire* ou *auditif* ou *VIIIe paire crânienne*, qui sera donc constitué de deux contingents, les fibres cochléaires et les fibres vestibulaires. Les corps neuronaux de ce système sensoriel sont situés dans le ganglion de Scarpa, extérieur à l'oreille interne. L'unicité du système membranaire explique pourquoi la plupart des lésions de l'oreille interne entraînent simultanément un trouble de l'audition et un trouble de l'équilibration.

Chaque vestibule est constitué de plusieurs parties (figure 12.1) : d'une part, trois *canaux semi-circulaires* disposés perpendiculairement les uns par rapport aux autres pour former trois plans dans l'espace et, d'autre part, des *utricules* et *saccules*. Les deux canaux horizontaux droit et gauche sont symétriques et latéraux. Le canal antérieur droit est orienté à 45° par rapport à l'axe de la tête, verticalement. Il est dans le même plan que le canal postérieur gauche. De la même façon, le canal antérieur gauche correspond au canal postérieur droit. Ces canaux semi-circulaires se terminent chacun par un renflement situé à leur jonction, l'*ampoule*, qui contient les cellules réceptrices ciliées (figure 12.2). La réunion des trois canaux circulaires se fait dans l'*utricule* qui contient également des cellules ciliées. Cet utricule est relié par un fin canal à un second réservoir nommé *saccule* contenant aussi des cellules ciliées. C'est le saccule qui communique avec la cochlée. Les cellules ciliées sont des cellules réceptrices incluses dans un épithélium de soutien et leur base forme des contacts d'allure synaptique avec les axones des neurones du ganglion de Scarpa. Leur surface externe présente des touffes de cils alignés en sept rangs de taille croissante se terminant par un cil pilote plus long nommé *kinocilium* (figure 12.3). Les cils sont recouverts d'une masse gélatineuse au niveau des ampoules des canaux semi-circulaires pour obturer partiellement ces canaux. L'alignement des cils successifs dans les crêtes ampullaires se fait de telle manière que les kinociliums sont toujours orientés en direction de l'utricule. Par conséquent, toutes les cellules réagiront aux mouvements du liquide endolymphatique contenu dans le canal semi-circulaire

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

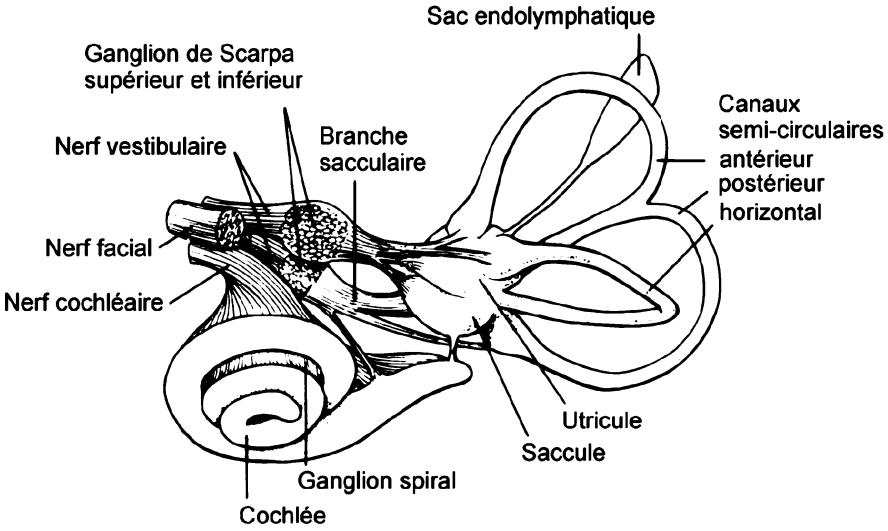


Figure 12.1 Anatomie du système vestibulocochléaire vu latéralement du côté gauche. *Adaptée de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

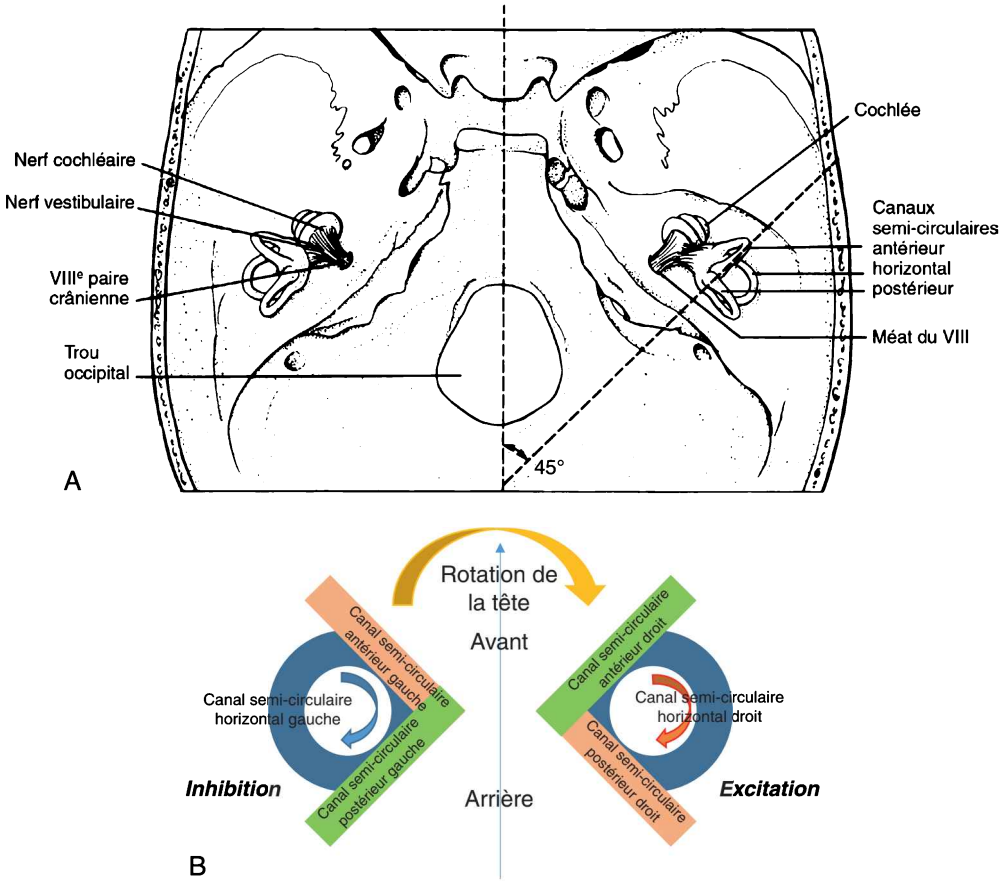


Figure 12.2 Disposition des deux vestibules à la base du crâne. A. Les canaux semi-circulaires droit et gauche sont appariés et disposés symétriquement, ici représentés avec leur position dans le crâne. **B.** Représentation schématique des canaux semi-circulaires et effet de la rotation de la tête dans le sens indiqué par la flèche. *Adaptée de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

correspondant. En effet, la masse des cils se déplace au gré du courant de liquide endolymphatique, de la même manière que les herbes au fond d'un torrent bougent avec le courant. Les cils ne sont pas influencés par la pesanteur, au contraire des cils des cellules situées dans l'utricule et le saccule, qui sont recouverts d'une membrane incorporant des concrétions calcaires appelées *otolithes* soumises aux effets de la pesanteur (voir figure 12.5). Les cellules ciliées

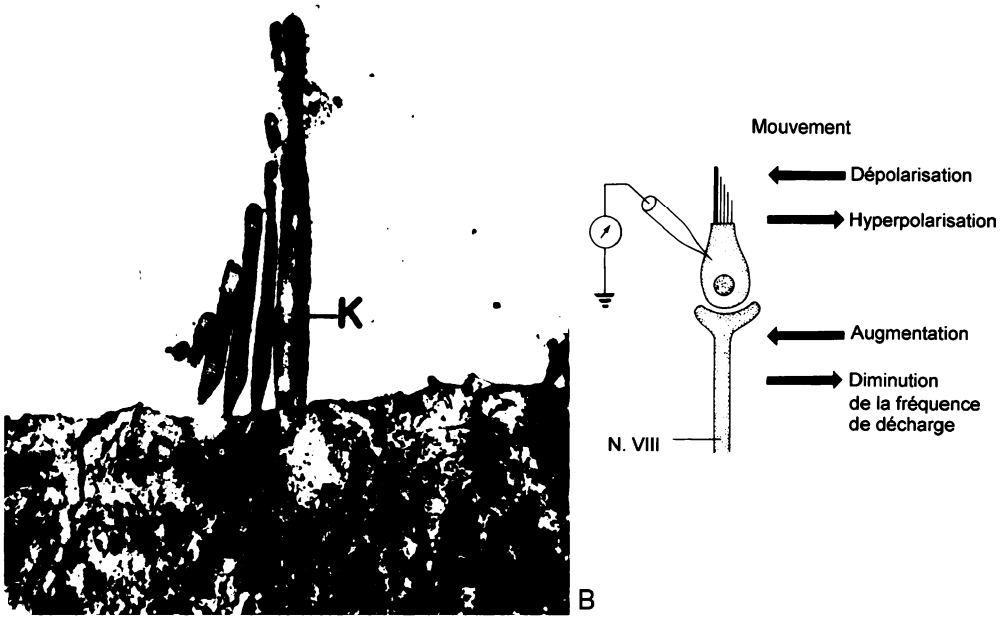


Figure 12.3 Disposition des cils à la surface des cellules ciliées vestibulaires et fonctionnement physiologique. A. Image de microscopie électronique de la partie apicale d'une cellule ciliée. K : kinocilium ; Cu : surface cuticulaire où s'enfonce la base des cils. **B.** La direction de déplacement des cils affecte la polarisation de la cellule ciliée réceptrice, ce qui régule la fréquence de décharge de la fibre nerveuse efférente. *Source : cette figure est issue de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc ; 1991.*

forment une plaque ovale appelée macula, coupée par une ligne appelée striola qui sépare les cellules en deux groupes dont les kinociliums sont du côté de la striola, et orientés en miroir. Dans le saccule, les kinociliums de part et d'autre de cette ligne sont orientés vers l'extérieur, et dans l'utricule, vers la ligne elle-même.

Si le kinocilium est incliné du côté libre de cils, il entraînera la dépolarisation de la membrane de la cellule ciliée. S'il s'incline contre les cils adjacents, il entraînera une hyperpolarisation (voir figure 12.3). Le labyrinthe est rempli d'endolymphe qui va baigner la base et la surface externe des cils des cellules réceptrices. La particularité de l'endolymphe est de contenir une très haute concentration de potassium et une faible concentration de sodium, ce qui rend ce liquide biologique sensiblement identique au liquide endocellulaire. La conséquence de cette concentration ionique inhabituelle est d'entraîner une différence de potentiel d'environ +80 mV au niveau de la membrane des cils. Le potentiel de repos de la base des cellules ciliées est à une valeur plus habituelle de –60 mV. Les mouvements du kinocilium qui laissent entrer plus ou moins de potassium dans la cellule auront comme particularité d'hyperpolariser ou de dépolariser cette valeur apicale de base de +80 mV. Cette variation de potentiel ciliaire va faire fluctuer la dépolarisation de la base de la cellule, donc la libération du neurotransmetteur. La fixation de celui-ci sur les récepteurs muscariniques de la membrane des axones des neurones du ganglion de Scarpa entraînera des fluctuations locales qui, à la manière d'un potentiel récepteur, entraîneront des variations de fréquence des potentiels d'action parcourus par les axones de ceux-ci. La dépolarisation de la cellule ciliée entraîne une augmentation de la fréquence de décharge et son hyperpolarisation, une diminution de cette fréquence.

Efférences du système vestibulaire

L'enregistrement des fibres des deux nerfs vestibulaires lorsque la tête est immobile, les yeux fixant l'horizon, montre une *fréquence de décharge bilatérale et symétrique* d'environ 100 potentiels d'action par seconde. Si la tête bouge dans l'espace, des fluctuations de ces fréquences de décharge sont observées.

Efférences des canaux semi-circulaires

L'enregistrement simultané des efférences des canaux semi-circulaires homologues montre que la réponse de ces canaux varie en sens inverse. Les cils des ampoules des canaux semi-circulaires sont sensibles au mouvement du liquide endolymphatique induit par une rotation de la tête, dans les dimensions de l'espace. En effet, la rotation de la tête dans le plan du canal semi-circulaire a pour effet, par inertie, d'entraîner un mouvement inverse de l'endolymphe dans chacun des canaux. Du côté de la rotation de la tête, les cils vont se déplacer vers l'utricule et entraîner une dépolarisation, alors que du côté opposé, le déplacement du kinocilium vers les cils entraînera une hyperpolarisation. Il en résultera, *du côté du sens de la rotation* (à droite si on tourne la tête vers la droite), *une augmentation de fréquence* de la décharge du nerf vestibulaire, et du côté opposé, une diminution de cette fréquence de décharge (figure 12.4). Ce système analyse donc spécifiquement les accélérations circulaires de la tête dans l'espace. Il est particulièrement sensible aux mouvements de la tête lorsque le corps reste immobile. Par ailleurs, ce système n'est sensible qu'aux *accélérations* lorsque le mouvement est un mouvement de rotation dont l'axe se situe entre les deux vestibules. Il est très adaptable, c'est-à-dire sensible à la mise en jeu des mouvements de la tête. Lorsque

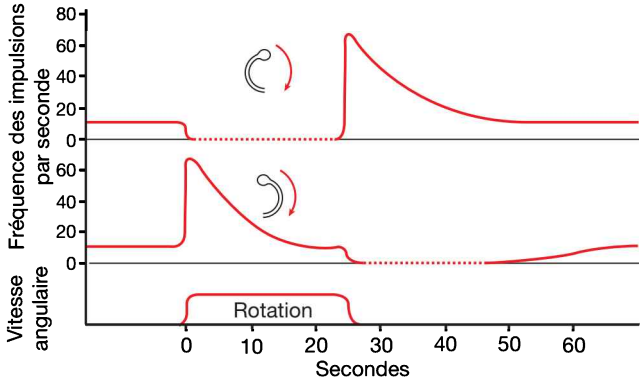


Figure 12.4 Fréquence de décharge des efférences des deux canaux semi-circulaires homologues (en haut) lors de la rotation de la tête (en bas).

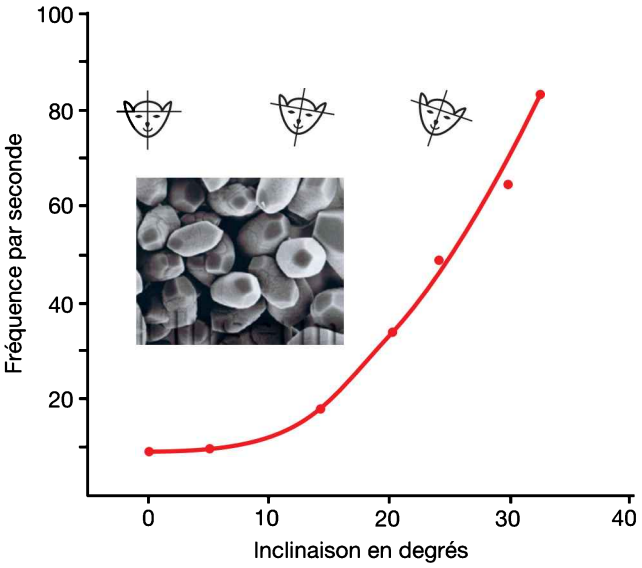


Figure 12.5 Fréquence de décharge d'un utricule saccule lors d'une inclinaison homolatérale. En cartouche au milieu, otolithes de chat vus au microscope électronique. *Source : portion d'un cliché INSERM, C. Chabbert.*

le mouvement est à vitesse constante, par exemple au centre d'un manège après la phase de mise en rotation, la mise en jeu du kinocilium n'intervient plus et la décharge des fibres efférentes redevient symétrique. À l'arrêt brusque de la rotation, le liquide continue à circuler du fait de l'inertie, et entraîne des phénomènes que l'on décrira plus loin.

Efférences utriculaires et sacculaires

L'enregistrement des fibres efférentes utriculaires et sacculaires montre que leur fréquence de décharge varie avec les accélérations linéaires dans toutes les directions. La disposition des cils de toutes les cellules étant organisée de façon à explorer tout l'espace, chaque mouvement des otolithes entraînera l'hyperpolarisation de certaines cellules et la dépolarisation d'autres cellules au sein du même utricule. Le résultat final provenant des variations de fréquence de décharge des différentes fibres innervant ces récepteurs se fera par intégration au niveau des noyaux vestibulaires vers lesquels ces fibres convergent. De façon schématique, on peut dire que l'*inclinaison de la tête* d'un côté entraîne une *augmentation de la fréquence* de décharge des axones de ce côté, tandis que la fréquence de décharge des fibres du côté opposé diminue (figure 12.5). Une particularité du système est que les otolithes peuvent être mobilisés dans toutes les directions par toutes les variations de la pesanteur, qu'elle résulte d'une accélération linéaire verticale et/ou horizontale, ou qu'elle résulte d'un mouvement circulaire à vitesse constante entraînant une force centrifuge. Il en résulte qu'à l'inverse des canaux semi-circulaires, l'utricule et le saccule sont capables de mesurer des *déplacements à vitesse constante*, à partir du moment où ceux-ci sollicitent des otolithes. L'enfant sur le manège qui tourne ne sollicite pas ses canaux semi-circulaires – contrairement à celui qui est au centre –, mais seulement ses otolithes qui sont attirés vers l'extérieur par la force centrifuge, ce qui entraîne par réaction l'inclinaison de l'enfant vers l'intérieur du manège (voir chapitre 21 concernant le vestibule et le contrôle de la motricité).

Noyaux vestibulaires

On compte à peu près 20 000 neurones contenus dans chaque ganglion de Scarpa. Ces neurones ont un axone en T. La partie périphérique présente une synapse avec les cellules ciliées, tandis que la partie centrale fait un relais au niveau des noyaux vestibulaires situés dans le plancher du quatrième ventricule, au niveau du pont. Ces axones de gros diamètre sont myélinisés. La partie supérieure du ganglion de Scarpa est innervée par l'utricule et la partie antérieure du saccule ainsi que l'ampoule des canaux semi-circulaires horizontal et antérieur. La partie inférieure du ganglion de Scarpa est innervée par la partie postérieure du saccule et l'ampoule du canal postérieur. La partie centrale des axones innerve les quatre noyaux vestibulaires : le supérieur, le latéral, le médian et l'inférieur. Les noyaux vestibulaires supérieur et médian reçoivent des axones innervant les ampoules des canaux semi-circulaires ; le noyau latéral reçoit des afférences provenant de l'utricule et partiellement des canaux semi-circulaires ; le noyau inférieur reçoit des afférences provenant des canaux semi-circulaires, de l'utricule et du saccule, et son rôle est de connecter les afférences vestibulaires avec le cervelet.

Régulation des mouvements oculaires

Les noyaux vestibulaires supérieur et médian donnent naissance au *faisceau vestibulospinal médian* qui vient se terminer principalement sur les motoneurones de la région du cou. Les axones forment alors une connexion monosynaptique avec les neurones moteurs α et γ, et ces neurones participent aux réflexes pour positionner la tête. Un autre contingent d'axones va former le *fascicule médial longitudinal* qui parcourt la partie médiane de la base du quatrième ventricule et vient se projeter sur les noyaux oculaires de la IIIe paire et de la VIe paire crâniennes respectivement (figure 12.6). Lors d'une rotation de la tête vers la gauche, l'ampoule horizontale gauche va voir

sa décharge augmenter et stimuler le noyau vestibulaire supérieur gauche, tandis que du côté droit, la fréquence de décharge du nerf vestibulaire va diminuer et inhiber partiellement l'activité du noyau supérieur vestibulaire droit. Le noyau supérieur vestibulaire gauche qui est activé va à son tour stimuler le nerf oculomoteur ou moteur oculaire commun (III) du côté gauche et le nerf abducens ou moteur oculaire externe (VI) du côté droit. En revanche, le noyau vestibulaire supérieur droit va venir inhiber le VI gauche et le III droit. Il en résulte que la rotation de la tête vers la gauche va entraîner une stimulation des nerfs moteurs oculaires qui facilite la rotation des yeux vers la droite, de telle manière que le regard continuera d'être fixe. Cet ensemble constitue la *voie oculocéphalogyre*. Ce *réflexe vestibulo-oculaire* fonctionne également lors de l'arrêt de la rotation de la tête, puisque l'inertie du liquide endolymphatique va stimuler les ampoules horizontales dans le sens inverse de celui de la rotation volontaire de la tête. Il va en résulter un retour rapide des deux yeux, si bien que le mouvement des yeux lors d'une rotation de la tête va consister en un mouvement lent du côté opposé à la rotation, suivi d'un retour rapide du regard, de façon à fixer les yeux dans le prolongement du nouvel axe de la tête. Ce retour rapide du regard se nomme *nystagmus postrotatoire*, et c'est un moyen commode d'évaluer la fonction du système vestibulaire lors d'un examen clinique. On peut voir ce nystagmus postrotatoire lorsqu'un couple arrête de danser la valse.

Le nystagmus est un phénomène important car il permet au cerveau d'analyser une scène visuelle lors de la rotation de la tête : le regard fixe un point de la scène (c'est la phase lente du nystagmus), puis passe brutalement à la scène suivante grâce à la phase rapide du nystagmus. C'est d'ailleurs comme cela qu'opèrent les smartphones lorsque l'on fait des photographies panoramiques : ce sont une succession de photographies fixes qui sont prises avec un passage brutal à la suivante lorsque l'on pivote lentement l'appareil. Si, avec une caméra, on filme en continu un paysage en tournant,

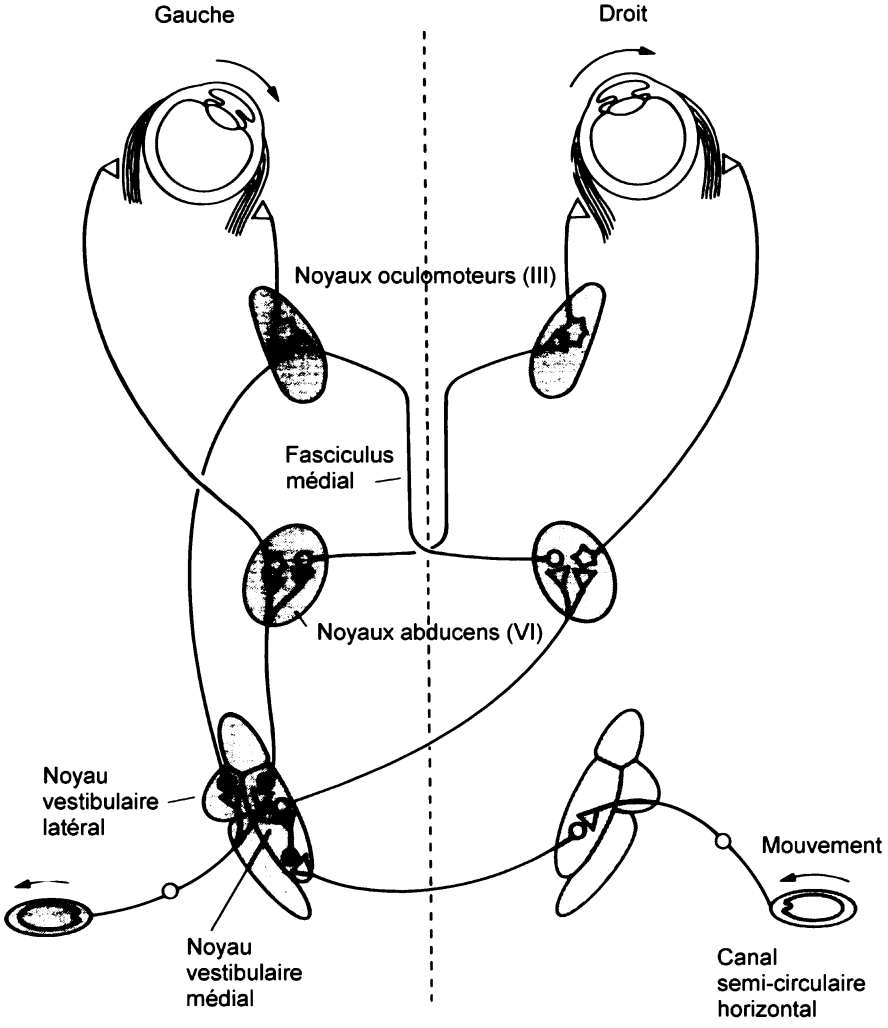


Figure 12.6 Voies du réflexe vestibulo-oculaire lors de la rotation horizontale de la tête. Les neurones noirs sont inhibiteurs. Le mouvement augmente la décharge des fibres efférentes gauches qui se projettent sur les noyaux latéral et médial. La mise en jeu des différents neurones facilitateurs et inhibiteurs va entraîner la contraction du droit interne gauche et du droit externe droit, alors que les muscles antagonistes ne se contracteront pas. Les yeux fixent toujours le même point malgré la rotation de la tête.

le résultat est très mauvais car on n'a pas imité ce que réalise la nature. Bien entendu, les mouvements automatiques des yeux n'empêchent nullement le contrôle volontaire de la motricité oculaire. Cette activité volontaire est indépendante du système vestibulaire et vient se surajouter prioritairement à lui.

Régulation du tonus musculaire et de la posture

Le système vestibulaire régule le tonus musculaire et la posture par l'intermédiaire de ses projections sur la corne antérieure de la moelle) (voir chapitre 18) et de ses connexions avec le cervelet vestibulaire (voir chapitre 21).

Régulation de l'activité du vague

Le noyau vestibulaire médian présente également des projections vers le noyau dorsal moteur du vague ou pneumogastrique (X). Ces projections sont homolatérales et facilitatrices sur les neurones préganglionnaires du système parasympathique. Ce sont elles qui entraînent le mal de mer ou le mal de la route au cours desquels l'hyperactivité des cellules du vestibule entraîne un sentiment de malaise accompagné de nausées et de vomissements (figure 12.7).

Exploration fonctionnelle du vestibule

L'exploration fonctionnelle du vestibule est principalement réalisée pour le diagnostic des vertiges et des troubles de l'équilibre. Longtemps cantonnée aux épreuves caloriques et au fauteuil tournant, elle se fonde maintenant sur l'utilisation des techniques modernes, comme la vidéonystagmographie (VNG) ou la plateforme à bascule de type Wii®. La plupart de ces méthodes visent à juger de l'existence ou non d'un nystagmus provoqué ou non.

Épreuve calorique calibrée

Ce test est connu sous le nom d'épreuve de Bárány (prix Nobel de médecine 1914). Il permet d'apprécier et de comparer l'excitabilité des deux oreilles internes. C'est une stimulation thermique unilatérale du vestibule. On instille soit de l'eau froide, soit de l'eau chaude dans le conduit auditif externe. On observe la réponse oculaire à cette stimulation qui est un nystagmus. L'irrigation froide d'une oreille provoque un nystagmus qui bat dans la direction opposée (le nystagmus craint le froid). La stimulation chaude provoque un nystagmus qui bat vers l'oreille irriguée. L'irrigation froide est pratiquée à 30 °C (37 °C–7 °C), l'irrigation chaude à 44 °C (37 °C + 7 °C). La durée habituelle de l'irrigation est de 30 secondes avec un débit de 250 ml/min.

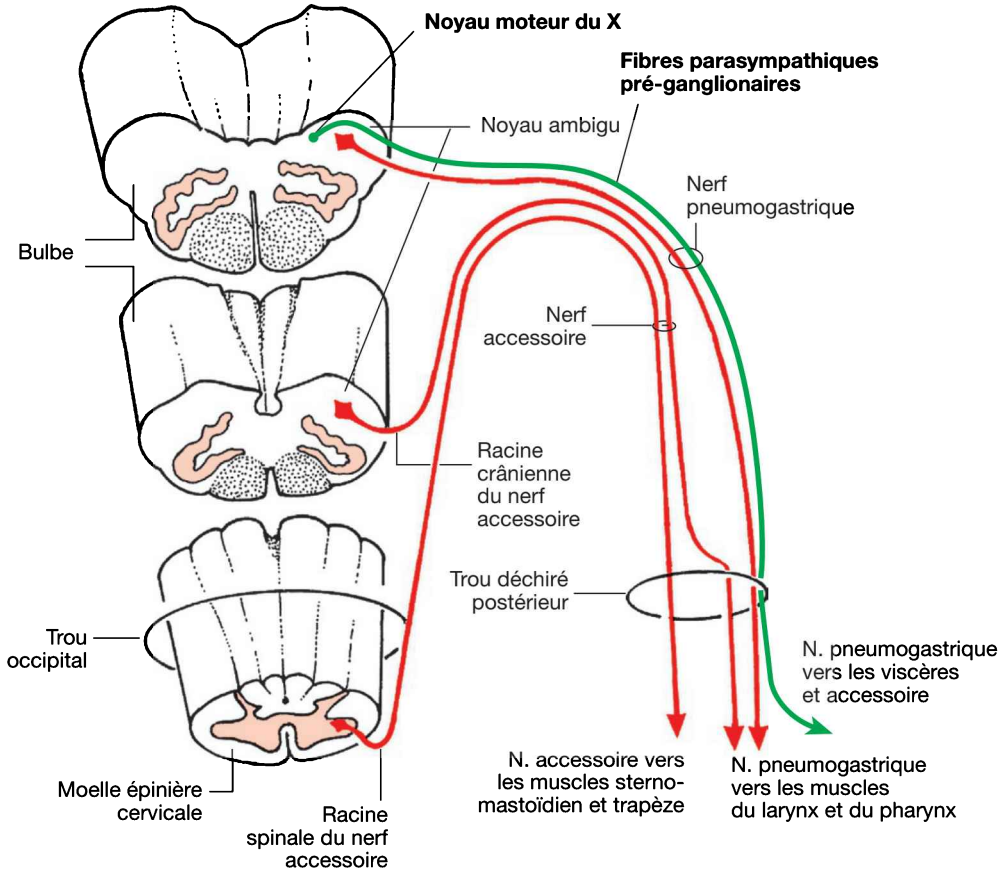


Figure 12.7 Les origines des fibres du vague ou pneumogastrique (nerf X). Les projections vestibulaires se font sur le noyau dorsal moteur et régulent les fibres préganglionnaires du système parasympathique. *Modifiée de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc ; 1991.*

Le déroulement de l'examen comprend cinq temps : la recherche d'un nystagmus spontané pendant une période de 30 secondes suivie d'une irrigation froide droite puis gauche, chaude droite puis gauche. Pour chaque irrigation, il y a attente de 30 secondes, puis on compte les secousses pendant 30 secondes. On reporte alors les résultats obtenus sur un graphique appelé papillon de Freyss.

Épreuve du fauteuil tournant

Le sujet est placé dans un fauteuil qui, après une phase d'accélération initiale de 4 secondes, tourne à vitesse constante durant 60 secondes et enfin décélère en 4 secondes jusqu'à l'arrêt. Les mouvements oculaires provoqués sont mesurés durant la rotation et à l'arrêt de celle-ci. Cela mesure la fonctionnalité des deux vestibules et leur éventuelle asymétrie. Le test de Fukuda qui demande au sujet de piétiner sur place avec les index pointés en avant estime une éventuelle asymétrie vestibulaire si le patient tourne d'un angle variable d'un côté ou de l'autre.

Vidéonystagmographie (VNG)

La VNG utilise un casque muni d'une caméra infrarouge que l'on met devant les yeux du sujet. Elle permet de mesurer les mouvements oculaires et de les visualiser sur un écran, qu'ils soient spontanés ou induits par des manœuvres lors de différents tests. De nombreuses manœuvres sont alors réalisables pour explorer les canaux semi-circulaires : recherche d'un nystagmus à l'obscurité, en position debout ou couchée, recherche d'un nystagmus provoqué positionnel (manœuvre de Dix et Hallpike), test de secouement de la tête, test vibratoire, test d'impulsion de la tête (*head impulse test*), test de suivi de cible durant une impulsion (*suppressive head impulse test*). Ces techniques récentes ont révolutionné l'exploration des canaux semi-circulaires.

Exploration du système otolithique

Cette exploration se fonde sur la perception de la verticalité en montrant au sujet placé dans le noir une barre lumineuse et en lui demandant de la positionner horizontalement ou verticalement. En cas de lésion unilatérale, il va la positionner de manière déviée du côté lésé par rapport à ce qui est demandé. La mesure de potentiels évoqués otolithiques utriculaires induits par des stimuli sonores de forte intensité est aussi utilisée pour apprécier la fonctionnalité de l'utricule. Des mesures de l'équilibre peuvent être réalisées sur des plateformes de type Wii®, qui permettent de mesurer le déplacement du centre de gravité, yeux ouverts ou fermés. Le test peut être rendu plus sensible en mettant un tapis mousse sur la Wii®. De même, les plateformes à bascule où il est possible de pencher le sol dans le sens antéropostérieur ou latéral permettent d'explorer l'équilibre d'un patient.

Les vertiges

Le vertige (*vertigo*, du latin *verso*, *versare :* tourner) est un trouble du contrôle de la situation dans l'espace du patient, donnant une illusion de déplacement par rapport aux objets environnants, avec une sensation de rotation « comme dans un manège » ou de déplacement dans le plan vertical « comme dans un ascenseur », ou encore une sensation d'instabilité « comme sur un bateau ». Les vertiges peuvent être d'origine périphérique ou centrale.

- Vertiges périphériques
  - Le vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB) est le plus fréquent, surtout chez le sujet âgé, dû à la migration d'otolithes dans un canal semi-circulaire. Il est bref et déclenché par un changement rapide de position de la tête.
  - La névrite vestibulaire est de début brutal, rotatoire et causée par une inflammation du nerf vestibulaire.
  - Le vertige de Ménière se caractérise par des crises de vertige grave spontané accompagnées de nausées et de vomissements, d'acouphènes de basse fréquence, de perte auditive.
- Vertige central
  - Le syndrome de Wallenberg, dû à l'infarctus cérébelleux aigu sur le territoire de l'artère cérébelleuse antérieure inférieure ou de l'artère cérébelleuse postérieure inférieure, donne un vertige avec un nystagmus dans la direction du regard et le plus visiblement ipsilatéral à la lésion, et ne peut pas être supprimé par la fixation visuelle.
  - La migraine vestibulaire est une migraine avec des signes vestibulaires prédominants.

This page intentionally left blank

Chapitre 13

Le système visuel

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Stimulus lumineux 153
Œil 153
Optique oculaire 154
Rétine 155
Voies visuelles 163
Cortex visuel 164
Vision des couleurs 169
Traitement des informations visuelles 170
Le regard 172
Fonctions non visuelles du système visuel 173
Explorations fonctionnelles de la vision 174

Le système visuel est un remarquable système de traitement de l'information, impliqué dans un nombre considérable de situations de la vie, de la simple quête de nourriture permettant la survie jusqu'au développement d'œuvres d'art chez l'être humain. La perception visuelle débute au niveau de la rétine, frappée par la lumière qui a traversé la cornée, et atteint le fond de l'œil où elle est convertie en signal électrique par la rétine, un organe sensoriel spécialisé qui, bien que déporté dans l'œil, fait partie intégrante du système nerveux. Les signaux électriques produits sont ensuite envoyés via le nerf optique vers les centres supérieurs pour y subir les traitements nécessaires à la perception. Ce système est capable d'extraire des signifiants, de reconnaître des formes, de reconstituer une image mentale complète à partir de données parcellaires ou déformées. Le système visuel est probablement un des mieux compris sur le plan de sa neurophysiologie.

Un seul photon suffit à exciter un récepteur de la rétine grâce à des processus biochimiques en chaîne (on peut se représenter un photon comme étant la lumière d'une cigarette allumée vue à 10 km !). Le signal ainsi généré est déjà localement prétraité au niveau rétinien (par exemple, les images fixes par rapport à la rétine sont éliminées, les contrastes sont augmentés), puis transmis vers les structures supérieures qui sont capables de reconnaître des angulations, des mouvements et des formes. Ces informations simples sont ensuite intégrées au niveau des structures nerveuses supérieures. C'est à ce niveau que se construit la représentation stéréoscopique, permettant la vision en relief et la prise de conscience de la signification de l'image. Mais ne sont construites, au niveau du cortex visuel occipital, que des images perceptuelles (sans contenu cognitif). Ce sont d'autres structures corticales, vers lesquelles sont envoyées ces images, qui vont permettre de prendre conscience de ce qui est vu (images mentales), et de l'intégrer au contexte du moment. En plus des niveaux d'organisation sériels, existent des canaux de traitement parallèles. Par exemple, les composantes de la vision fine et celles de la vision globale seront traitées par des structures différentes.

Stimulus lumineux

La lumière est une radiation électromagnétique, et plus particulièrement la partie du spectre électromagnétique à laquelle l'œil humain est sensible (spectre visible). Elle s'étend du violet (λ = 400 nm) au rouge (λ = 750 nm), mais l'œil humain est très peu sensible aux extrémités du spectre. D'un point de vue physique, les ondes « lumineuses » ne sont pas un phénomène original ; elles sont de même nature que les radiations UV et infrarouges, les ondes radioélectriques utilisées dans les télécommunications, les micro-ondes, ou à l'autre extrémité de l'échelle, les radiations X, γ et les rayons cosmiques (figure 13.1).

Elle est caractérisée :

- par son rayonnement direct (source lumineuse) ou par son rayonnement indirect (objet réfléchissant), exprimé par l'intensité lumineuse mesurée en candelas (cd). À partir de celle-ci, on définit la luminance d'une source lumineuse, ou la radiance d'un objet réfléchissant, qui sont l'intensité lumineuse par unité de surface, mesurée en stilbs (sb ou cd/cm^2) ;
- par sa composition spectrale, qui va définir sa couleur (mono- ou polychromatique).

Le stimulus lumineux élémentaire est le photon dont la quantité va donner la notion d'intensité lumineuse (amplitude de l'oscillation), la longueur d'onde du rayonnement lumineux donnant la notion de couleur (période de l'oscillation).

Œil

L'œil a la forme d'une sphère aplatie de 25 mm de diamètre (figure 13.2). Il peut être considéré comme un instrument d'optique qui forme une image de la scène visuelle vers laquelle le sujet oriente son regard. Cet instrument d'optique est constitué de la sclère ou sclérotique, enveloppe semi-rigide, avec la cornée en avant, qui est la partie transparente de la sclère. La choroïde et son épithélium pigmentaire, qui recouvre la face

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

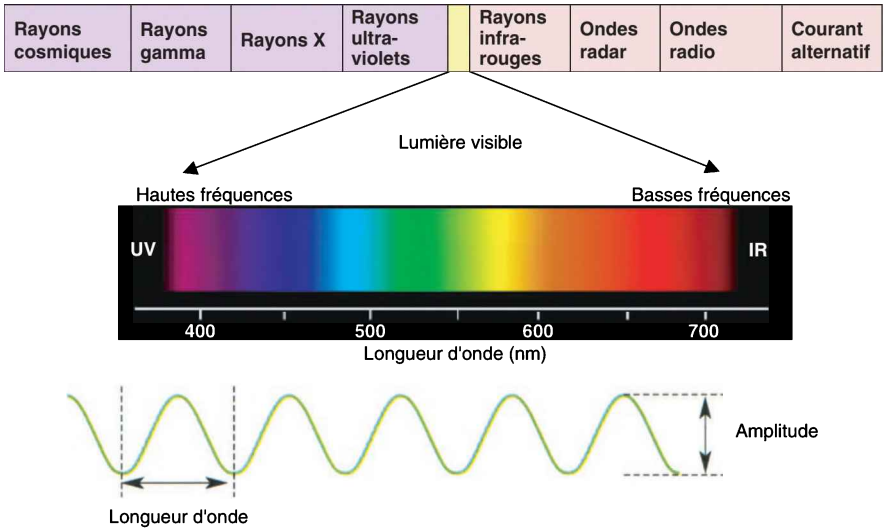


Figure 13.1 Les différentes composantes du spectre des différents rayonnements avec le spectre de la lumière visible. En dessous, définition de la longueur d'onde et de l'amplitude d'un phénomène oscillant.

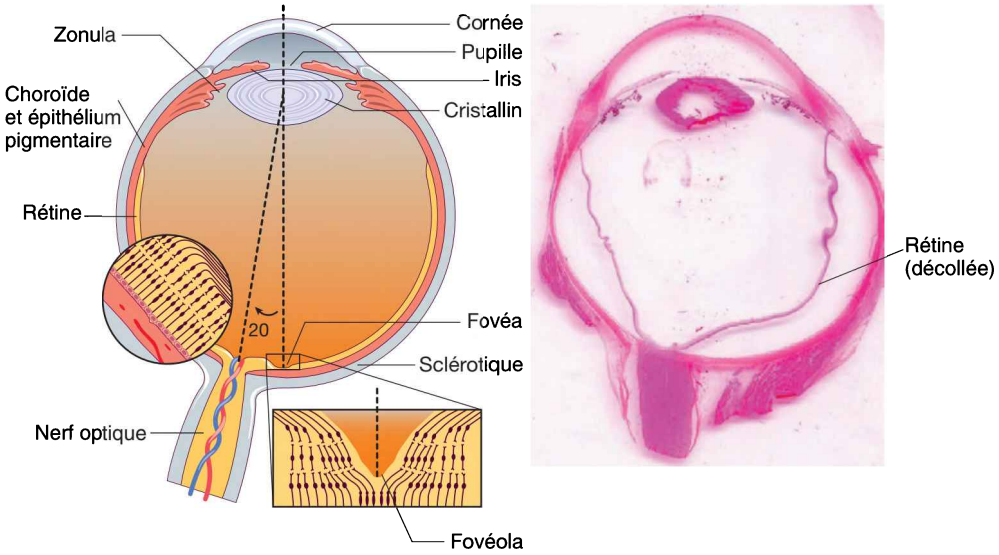


Figure 13.2 Coupe de l'œil et schéma de la composition histologique de la rétine. Position de la tache aveugle (papille optique) et de la fovéa par rapport à l'axe visuel. À droite : coupe histologique de l'œil passant par le nerf optique, avec la rétine qui est décollée de la sclère. *Source : avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

interne de la sclérotique, donne à l'œil sa qualité de chambre noire. La partie antérieure de la choroïde constitue le corps ciliaire d'où partent des membranes transparentes (zonula) qui aboutissent à la capsule entourant le cristallin.

Optique oculaire

La lumière entre dans l'œil en traversant la cornée, puis l'humeur aqueuse, ce qui entraîne une réfraction et une convergence des rayons lumineux qui viennent ensuite traverser le cristallin.

Celui-ci est en pratique la lentille de l'œil qui permet l'accommodation, qui est le mécanisme qui permet de voir une image nette. Le cristallin est une lentille biconvexe située derrière l'iris. Cornée et cristallin concentrent les rayons lumineux sur la rétine. La forme du cristallin est modifiable par les muscles ciliaires, constitués des muscles de Müller (radiaire) et de Brücke (circulaire) qui l'entourent au niveau de la zonula et tirent plus ou moins sur les ligaments suspenseurs du cristallin. Quand l'œil est au repos, la zonula est sous tension et tire sur le cristallin qui s'aplatit. Quand l'œil accommode, les muscles ciliaires circulaires, situés à la périphérie se contractent et donc diminuent de diamètre, ce qui a pour effet de détendre la zonula ; le cristallin relâché prend une forme plus bombée qui augmente sa réfraction. La désaccommodation est le phénomène inverse. L'innervation du muscle ciliaire circulaire est parasympathique, venant du noyau d'Edinger-Westphal, dans le plancher du troisième ventricule puis le nerf oculomoteur ou moteur oculaire commun (III).

Devant le cristallin, on trouve l'iris. C'est un disque musculaire avec un stroma pigmenté, donnant leur couleur aux yeux, inséré à la partie antérieure du corps ciliaire avec un orifice central, la pupille, dont le diamètre peut varier de 2 à 8 mm grâce aux muscles radiaires (dilatateurs, sous la dépendance du système sympathique) et concentriques (constricteurs, sous la dépendance du système parasympathique). Il existe un réflexe pupillaire, qui s'observe aisément en éclairant un œil. La lumière entraîne une iridoconstriction (myosis) alors que l'obscurité provoque une dilatation pupillaire (mydriase). Le myosis augmente la profondeur de champ comme le fait la fermeture de l'objectif d'un appareil photographie. La voie afférente part de la rétine, et rejoint les deux noyaux d'Edinger-Westphal, donc de manière bilatérale pour chaque rétine, ce qui explique que ce réflexe est consensuel (les deux iris réagissent de la même manière si on n'éclaire qu'un œil). La voie efférente parasympathique innerve les fibres circulaires de l'iris via le III, et celle sympathique provient de l'hypothalamus via le ganglion cervical supérieur pour innerver les fibres radiaires de l'iris, en même temps que le releveur de la paupière (ce qui fait entrer plus de lumière). Cela explique qu'une lésion de cette voie entraînera un myosis et un discret ptosis du même côté (syndrome de Claude Bernard-Horner).

Cette optique permet de voir une certaine partie de l'espace appelée *champ visuel*. On appelle ainsi l'espace visuel périphérique vu par l'œil. Il s'étend normalement de 60° en haut à 70° en bas et 90° environ latéralement, ce qui correspond à un objectif photographique « grand angle » de 180°. Lorsque le champ visuel est altéré, des zones du champ sont moins sensibles, voire aveugles.

Les objets situés dans une moitié latérale du champ visuel forment des images sur la moitié nasale de la rétine ipsilatérale et sur la moitié temporale de la rétine controlatérale.

La rétine contient des photorécepteurs (bâtonnets et cônes), des neurones sensitifs du premier ordre (cellules bipolaires) et des neurones du second ordre (cellules ganglionnaires).

Les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes convergent vers la tache aveugle et constituent le nerf optique.

Rétine

L'œil est un prolongement du cerveau, et la rétine, qui dérive du neuroectoderme, fait partie du système nerveux central (SNC). La rétine tapisse la choroïde, sur le fond de l'œil. Les images, distributions fugitives et instables d'une représentation 2D de l'espace extérieur, se forment sur la rétine (à l'envers du fait des propriétés optiques de l'œil), et viennent stimuler les photorécepteurs qui en sont les éléments sensibles. L'œil est conçu de manière à focaliser l'image visuelle sur la rétine avec un minimum de déformation optique. La lumière est focalisée par la cornée et le cristallin, traverse l'humeur vitrée qui remplit la cavité de l'œil, avant d'atteindre les photorécepteurs dans la rétine. Celle-ci est accolée à l'épithélium pigmentaire, constitué de cellules remplies de mélanine, un pigment noir qui absorbe les photons qui n'ont pas été captés par les photorécepteurs. Cet épithélium joue également un rôle nourricier et de maintenance des photorécepteurs. Enfin, les cellules de Müller qui s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine constituent le tissu de soutien de celle-ci.

La rétine est constituée de plusieurs types de cellules nerveuses : deux types de photorécepteurs (*cônes et bâtonnets*), inégalement répartis, *cellules bipolaires* et *cellules ganglionnaires*. Ces cellules constituent ce qui est appelé la voie directe ou verticale. Les autres, les cellules horizontales et trois types principaux de cellules amacrines, constituent la voie indirecte ou horizontale. On trouve, de la surface interne de la rétine à sa surface externe (figures 13.3 et 13.4) :

- la couche des cellules ganglionnaires ;
- la couche plexiforme interne, comprenant les *cellules amacrines* ;
- la couche des cellules bipolaires ;
- la couche plexiforme externe, comprenant les *cellules horizontales* ;
- la couche des photorécepteurs (cônes et bâtonnets).

Il est important de noter que la lumière doit traverser l'ensemble de ces couches avant d'atteindre les photorécepteurs, sauf au niveau du centre optique de l'œil. En regard de celui-ci se trouve donc la fovéa, ou macula ou *tache jaune*, appelée ainsi car elle est recouverte d'un pigment jaune (lutéine et zéaxanthine) qui filtre la lumière bleue. Celle-ci ne contient que des cônes. À ce niveau, chaque cône est connecté à une seule cellule bipolaire elle-même connectée à une seule cellule ganglionnaire. L'acuité visuelle y est maximale. Au centre de la fovéa se trouve la fovéola, qui forme une dépression, au niveau de laquelle le faisceau lumineux arrive directement sur les cônes (voir figure 13.2).

La composition de la rétine diffère entre le centre et la périphérie. Le centre de la rétine comprend essentiellement

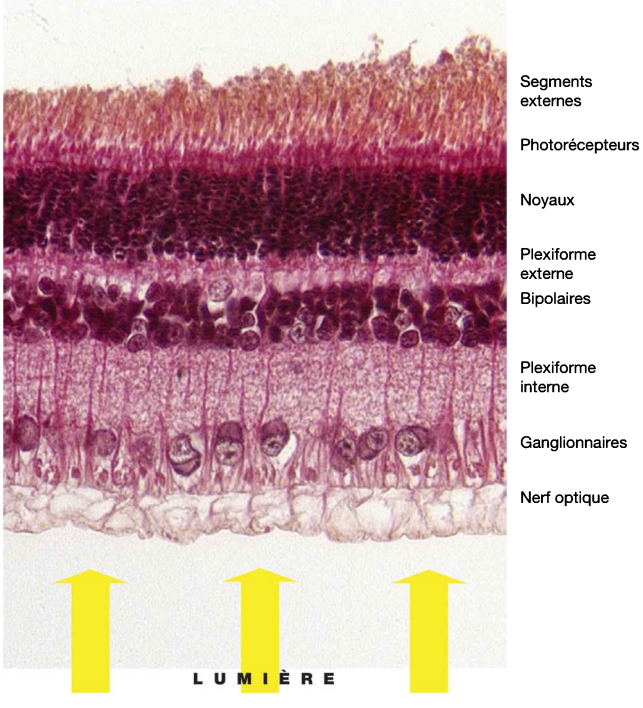


Figure 13.3 Coupe histologique de la rétine. *Source : avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

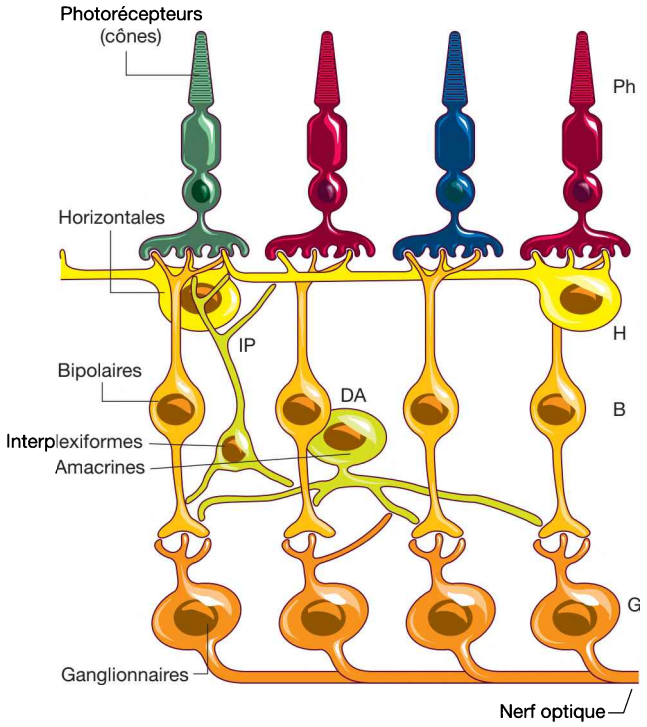


Figure 13.4 Schéma simplifié des connexions intrarétiniennes au niveau de la fovéa (voie *ON* de cônes seule). B : bipolaire ; DA : amacrine D ; G : ganglionnaire ; H : horizontale ; IP : interplexiforme ; Ph : photorécepteur.

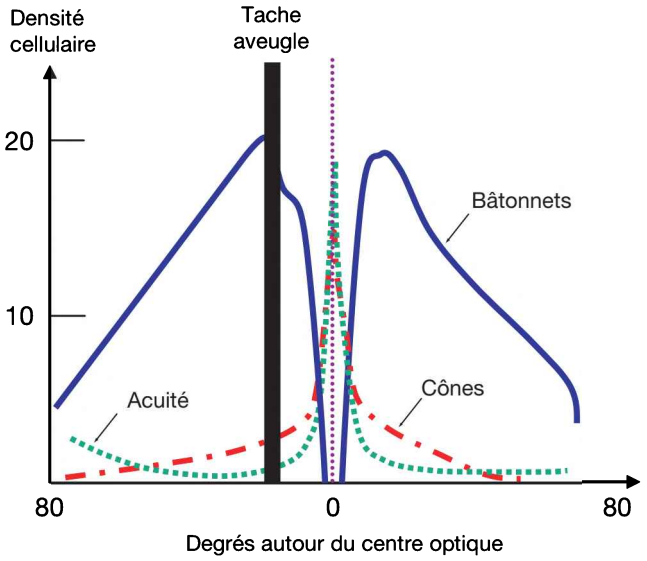


Figure 13.5 Comparaison des densités en cônes (trait tireté rouge), en bâtonnets (trait plein bleu) et de l'acuité visuelle (trait pointillé vert) en fonction de la localisation, chez l'homme. En abscisse est représentée la position autour du centre optique de l'œil, exprimée en degrés angulaires. En abscisse à gauche est représentée la densité cellulaire des bâtonnets et des cônes, en 10^3 par unité de surface de 0,0069 mm^2. La barre verticale noire indique la tache aveugle à 20° environ.

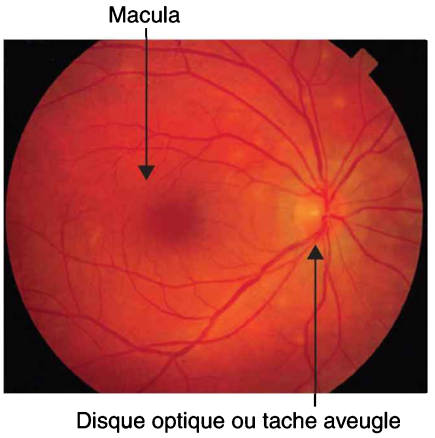


Figure 13.6 Image de la rétine à l'examen du fond d'œil (œil droit). On note la tache aveugle, point d'émergence des vaisseaux rétiniens et du nerf optique. La macula est la tache sombre à gauche. On remarquera que les vaisseaux l'épargnent.

des cônes, et est dévolu à la vision des détails et à la vision colorée (*vision photopique*), alors que le pourtour est essentiellement constitué de bâtonnets, et dévolu à la vision achromatique (*vision scotopique*) et plus globale. La figure 13.5 montre la répartition des cônes et bâtonnets en fonction de la distance par rapport à l'axe optique. On constate que les bâtonnets prédominent en périphérie et qu'au centre on ne rencontre que des cônes, dont la densité est proportionnelle à celle de l'acuité visuelle.

La réunion des axones de toutes les cellules ganglionnaires forme le nerf optique qui sort du globe oculaire en dedans et en bas de la fovéa et qui contient environ 1 million d'axones. Le point d'émergence du nerf optique ne possédant pas de récepteur, cette région de la rétine constitue la *tache aveugle* ou papille optique, bien visible à l'examen du *fond d'œil* (figure 13.6). C'est également par là qu'émergent les vaisseaux sanguins irriguant la rétine.

Photorécepteurs

Il y a environ 160 millions de photorécepteurs par œil chez l'homme. Il existe donc deux types de photorécepteurs : les bâtonnets dévolus à la *vision achromatique* (noire et blanche) ou *scotopique* (ce sont les plus nombreux), et les cônes dévolus à la *vision chromatique* (colorée) ou *photopique*. Il existe trois types de cônes, respectivement sensibles au bleu, au vert et au rouge.

Les photorécepteurs sont constitués d'une terminaison synaptique ou pied, étroite dans le bâtonnet, très étendue dans le cône ; d'un segment interne contenant le noyau et la terminaison synaptique ; d'un segment intermédiaire contenant un cil connecteur constitué de neuf paires de microtubules, et d'un segment externe contenant le pigment photosensible. Le segment externe des bâtonnets a une forme allongée et est constitué d'une membrane basale repliée sur elle-même en s'invaginant jusqu'à la fusion de la membrane pour constituer des disques libres empilés au sein du segment externe (figure 13.7). Le segment externe des cônes est conique, forme également des invaginations, mais celles-ci ne se ferment pas et ne constituent donc pas de disques libres. Le processus de formation des invaginations est permanent. Les disques se forment à la base

du segment externe, migrent vers son extrémité, puis sont éliminés à son sommet, où ils sont phagocytés par les cellules pigmentaires.

La sensibilité des photorécepteurs à l'énergie photonique est due à la présence d'une substance chimique appelée *photopigment*. Elle est localisée dans le segment externe. Le photopigment des bâtonnets est la *rhodopsine*, celui des cônes est l'*iodopsine*. En fait, il existe trois iodopsines, sensibles respectivement au bleu, au vert et au rouge, définissant trois types de cônes selon la proportion de pigment de chaque type. En effet, les cônes contiennent les trois pigments mais, par exemple, un cône au bleu contiendra une molécule d'iodopsine rouge et verte pour 100 000 de bleues. C'est la proportion de molécules rouge/vert/bleu excitées qui détermine la couleur des cônes.

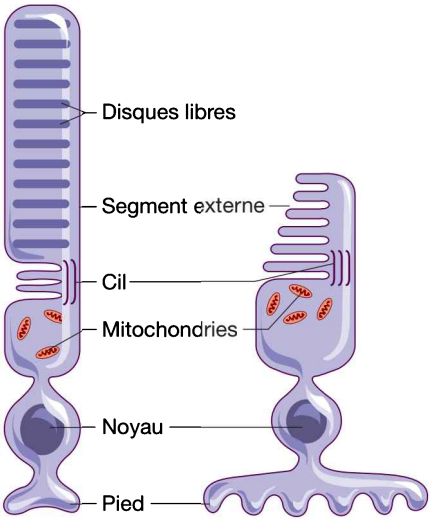


Figure 13.7 Morphologie des bâtonnets et cônes. Représentation d'un bâtonnet à gauche et d'un cône à droite. On notera la différence structurelle entre les segments externes du bâtonnet avec ses disques libres, et du cône avec ses replis membranaires.

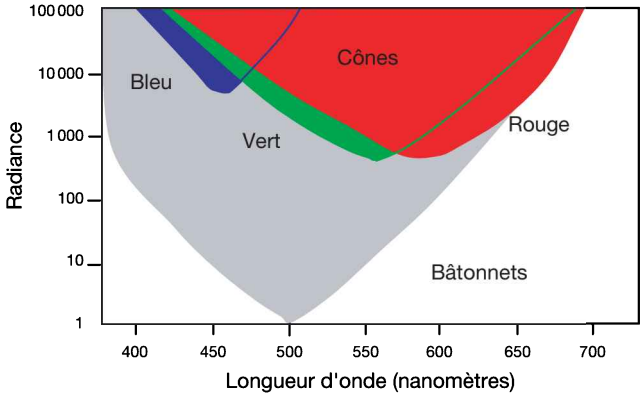


Figure 13.8 Seuils de réponse des quatre types de récepteurs rétiniens. En ordonnée, sur une échelle logarithmique, on a porté la radiance du stimulus en fonction de la longueur d'onde de celui-ci (en abscisse). Plus la courbe est déplacée vers le bas, plus le récepteur considéré est sensible.

Le spectre d'absorption de la rhodopsine s'étend de 400 à 700 nm, avec un maximum à 490–500 nm (bleu-vert). Celui de l'iodopsine bleue s'étend de 400 à 500 nm (maximum 470 nm). Celui de l'iodopsine verte s'étend de 450 à 650 nm (maximum 570 nm). Celui de l'iodopsine rouge s'étend de 450 à 700 nm (maximum 600 nm). Les bâtonnets sont 1 000 fois plus sensibles que les cônes au rouge et au vert, ce qui explique leur rôle dans la vision nocturne (scotopique). Les cônes bleus sont 5 000 fois moins sensibles que les bâtonnets (figure 13.8). Les cônes ne sont pas répartis uniformément ; il y a un peu plus de cônes rouges que de cônes verts et très peu de cônes bleus (figure 13.9). Les cônes rouges et verts se trouvent principalement au centre de la fovéa, alors que les cônes bleus ne se trouvent qu'à sa périphérie. Cela explique que l'on ne voit correctement les détails d'une scène que dans le rouge et le vert. Les autres couleurs sont reconnues au niveau du cortex (voir le paragraphe « Vision des couleurs »).

Le tableau 13.1 compare de manière synthétique les deux types de photorécepteurs.

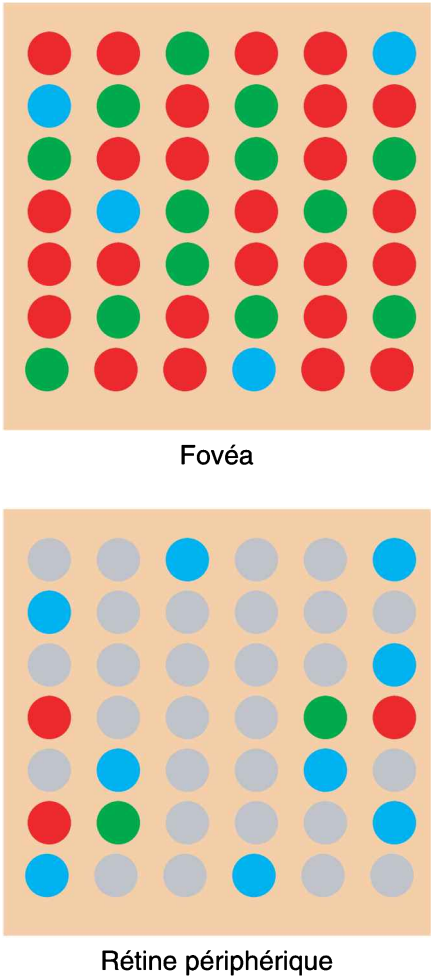


Figure 13.9 Répartition relative des cônes sur la rétine au niveau de la fovéa et de la rétine périphérique. On constate que les cônes les plus nombreux sont les rouges, puis les verts et enfin les bleus. Au niveau périphérique, on trouve des bâtonnets (gris) et une majorité de cônes bleus.

Tableau 13.1 **Comparaison des bâtonnets et des cônes.**

Bâtonnets	Cônes
Achromatique : un pigment	Chromatique : trois pigments
Rhodopsine	Iodopsine (bleu, vert, rouge)
Beaucoup de photopigments	Peu de photopigments
Réponse lente	Réponse rapide
Grande amplification	Faible amplification
Grande sensibilité	Faible sensibilité
Réponse saturante	Réponse non saturante
Voies rétiniennes très convergentes	Voies rétiniennes peu convergentes
Faible acuité	Grande acuité
Non directionnel	Directionnel

Transduction

La transformation de l'énergie photonique en énergie électrique (transduction) nerveuse se fait de manière similaire pour les différents photopigments. On prendra la rhodopsine comme exemple.

La rhodopsine est le photopigment du bâtonnet. Il y a environ 10^9 molécules de rhodopsine par bâtonnet. Le photopigment est constitué d'opsine, protéine de 348 acides aminés formant sept hélices transmembranaires, emprisonnant un 11-*cis*-rétinal, forme aldéhyde de la vitamine A. Il est localisé sur les disques libres, donc à l'intérieur du segment externe. Un seul photon suffit pour transformer le 11-*cis*-rétinal en 11-*trans*-rétinal en modifiant sa forme stérique (figure 13.10). L'excitation du 11-*cis*-rétinal transforme l'opsine en rhodopsine. Elle-même active de la transducine qui phosphoryle le GDP (guanosine diphosphate) en GTP (guanosine triphosphate) qui va permettre, d'une part, le retour de la rhodopsine à son état d'opsine, et d'autre part, l'activation d'une phosphodiestérase qui va transformer les molécules de 3′5′ guanosine monophosphate cyclique (GMPc), qui se trouvent dans le segment extérieur, en 5′GMP. Le GMPc agit en tant que second messager. Il résulte de l'action des photons au niveau des disques, et migre vers les canaux sodiques de la membrane externe. Ceux-ci ont un récepteur activé par le GMPc, qui les maintient ouverts. À l'obscurité, le cycle du GMP est fermé (GMPc), les canaux sodiques sont donc ouverts. À la lumière, le cycle du GMP est ouvert (5′GMP), ce qui le déplace du récepteur, et désactive donc les canaux sodiques, qui se ferment. Le rôle du GMPc est ainsi d'ouvrir les canaux sodiques à l'obscurité. La chaîne des réactions confère un pouvoir amplificateur important, puisqu'un photon transforme 140 000 000 de molécules de GMPc en 5′GMP.

Réponse électrique à la lumière

Du fait que les canaux sodiques sont ouverts à l'obscurité (GMPc), les photorécepteurs sont en permanence dépolarisés, et il existe un mouvement d'ions Na^+ dit « boucle de courant sodique d'obscurité », avec une sortie active de Na^+ au niveau du segment intermédiaire et une entrée passive de Na^+ au niveau du segment externe. Le nombre de canaux

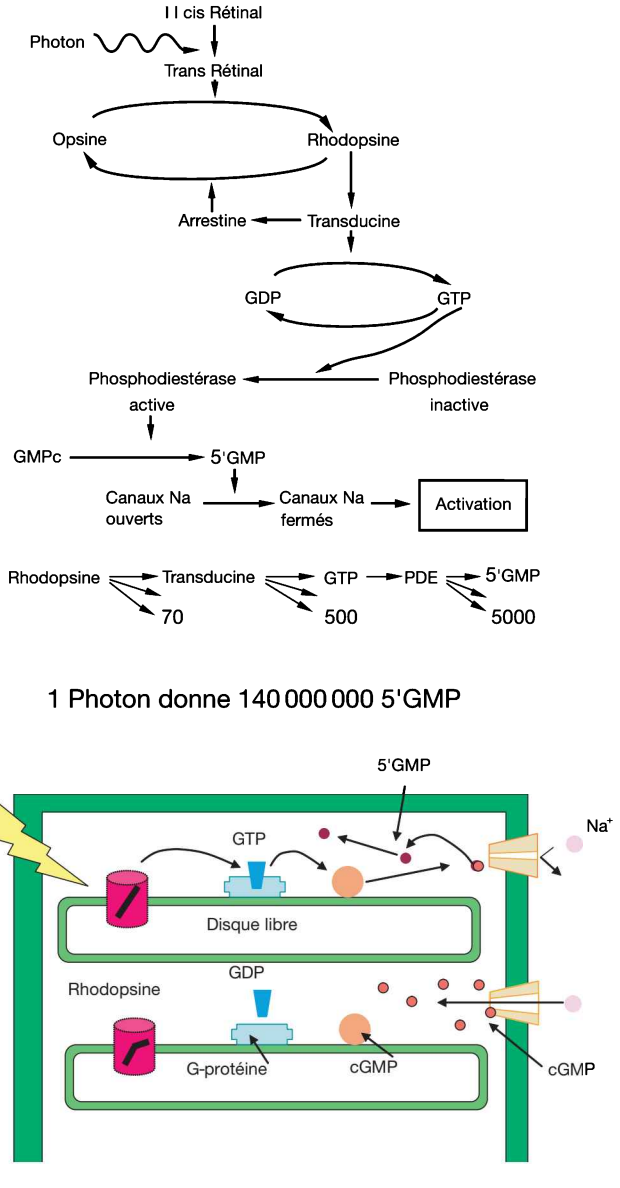


Figure 13.10 La chaîne des réactions permettant de passer du photon à l'activation du récepteur. Schéma du disque et des composantes biochimiques. En haut : les transformations induites par l'arrivée d'un photon sur le bâtonnet. Au milieu : pouvoir multiplicateur des réactions. Les nombres indiquent le facteur multiplicateur à chaque étape. En bas : mécanisme de repolarisation du photorécepteur à l'arrêt de la lumière, avec les éléments entrant en jeu.

fermés est proportionnel au nombre de photons reçus. De ce fait, les photorécepteurs présentent un niveau de polarisation variable et répondent de façon proportionnelle à l'intensité lumineuse (réponse analogique) (figure 13.11). À la lumière, les cônes, comme les bâtonnets, se repolarisent (puisqu'ils sont normalement dépolarisés à l'obscurité), proportionnellement à l'intensité lumineuse. Néanmoins, lorsque l'intensité est trop forte, la réponse sature. Les bâtonnets ont une réponse beaucoup plus lente que les cônes. Il n'y a pas production de potentiel d'action au niveau des photorécepteurs.

La transmission au niveau des synapses avec les cellules bipolaires se fait par libération de neurotransmetteur (glutamate) proportionnelle à l'intensité de la stimulation lumineuse.

La voie directe : des photorécepteurs aux cellules ganglionnaires

Cette voie assure la transmission dite « verticale » des informations visuelles. Plusieurs bâtonnets convergent (via les cellules bipolaires et des cellules amacrines de type II) vers une seule cellule ganglionnaire, ce qui explique que, d'une part, la largeur du champ visuel de ces cellules ganglionnaires périphériques est assez étendue, conduisant à une vision peu précise, et que, d'autre part, elles sont plus sensibles aux faibles luminosités car elles intègrent la libération de neurotransmetteurs de plusieurs récepteurs. Au contraire, au niveau de la fovéa, un cône est connecté à une cellule ganglionnaire via une cellule bipolaire. Le champ visuel de cette cellule ganglionnaire est donc celui du cône, ce qui explique leur plus grande précision et leur moins grande sensibilité à la lumière.

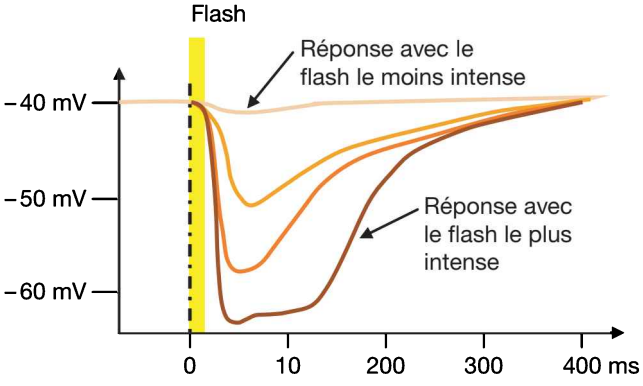


Figure 13.11 Enregistrement intracellulaire d'un bâtonnet au décours d'un flash d'intensité croissante. On note que l'hyperpolarisation de la cellule est proportionnelle à l'intensité du flash.

La transmission vers les cellules bipolaires est glutamatergique. Il s'agit d'une transmission particulière, puisque c'est la dépolarisation qui est transmise, sans seuil, ni potentiels d'action. Il ne s'agit pas d'une transmission synaptique habituelle. De plus, cette transmission se fait selon deux modalités. On distingue les synapses dites superficielles, conservant le signe de la réponse du photorécepteur, et les synapses « à ruban », invaginées, qui inversent le signe de la réponse du photorécepteur. Les bâtonnets ne possèdent que ce dernier type de synapse, alors que les cônes possèdent les deux types (figure 13.12). Les cellules bipolaires ne génèrent pas non plus de potentiels d'action. La transmission vers les cellules ganglionnaires se fait comme la transmission entre photorécepteur et cellule bipolaire, mais avec une seule modalité : une facilitation.

Les cellules ganglionnaires, en revanche, génèrent des potentiels d'action, qui sont transmis via le nerf optique aux structures centrales. Les décharges peuvent être toniques (continues) ou phasiques (non continues). Il existe trois catégories de cellules ganglionnaires (W, X et Y), classées en fonction de leur taille et de la taille de leur arbre dendritique. C'est essentiellement la taille de ce dernier qui détermine le rôle qu'elles ont dans la vision. Les cellules W et Y présentent

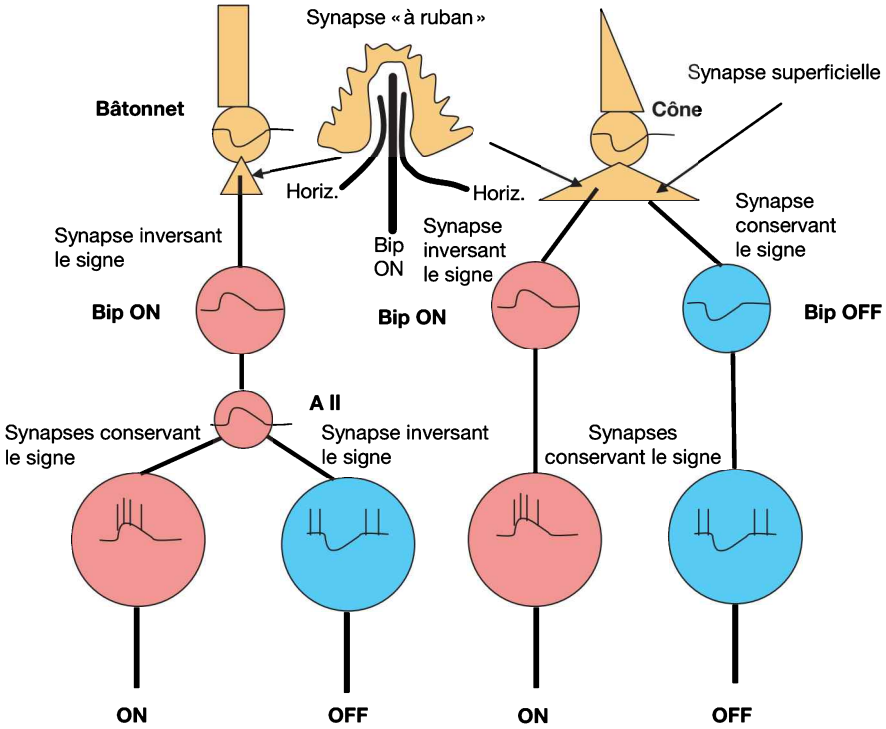


Figure 13.12 La voie photoréceptrice et les réponses des différents types de cellules sur les voies *ON* et *OFF* des cônes (à droite) et des bâtonnets (à gauche). La voie *OFF center* est conservatrice du signe alors que la voie *ON center* renverse le signe de la synapse. On remarquera que les potentiels d'action ne naissent que dans les cellules ganglionnaires. Les bâtonnets séparent leurs voies *ON* et *OFF* grâce à une cellule amacrine de type A-II. En haut au milieu, composition des synapses « à ruban » ou invaginée.

un arbre dendritique large et sont impliquées dans la vision ambiante. Les axones des cellules W et Y suivent des voies différentes vers le cortex (voir plus loin). Les cellules Y ont un arbre dendritique étroit, et sont impliquées dans la vision fine.

Les plus petits champs récepteurs des cellules ganglionnaires X ont un diamètre de 120 µm. Ils correspondent à un cercle de 1 cm de diamètre vu à 2 mètres.

La voie indirecte : les cellules horizontales et amacrines

Cette voie assure la transmission dite « horizontale » des informations visuelles. Elle joue un rôle important dans le traitement de l'information visuelle dès le niveau rétinien. Les cellules horizontales (figure 13.13 et voir figure 13.3) forment un réseau dans la couche plexiforme externe.

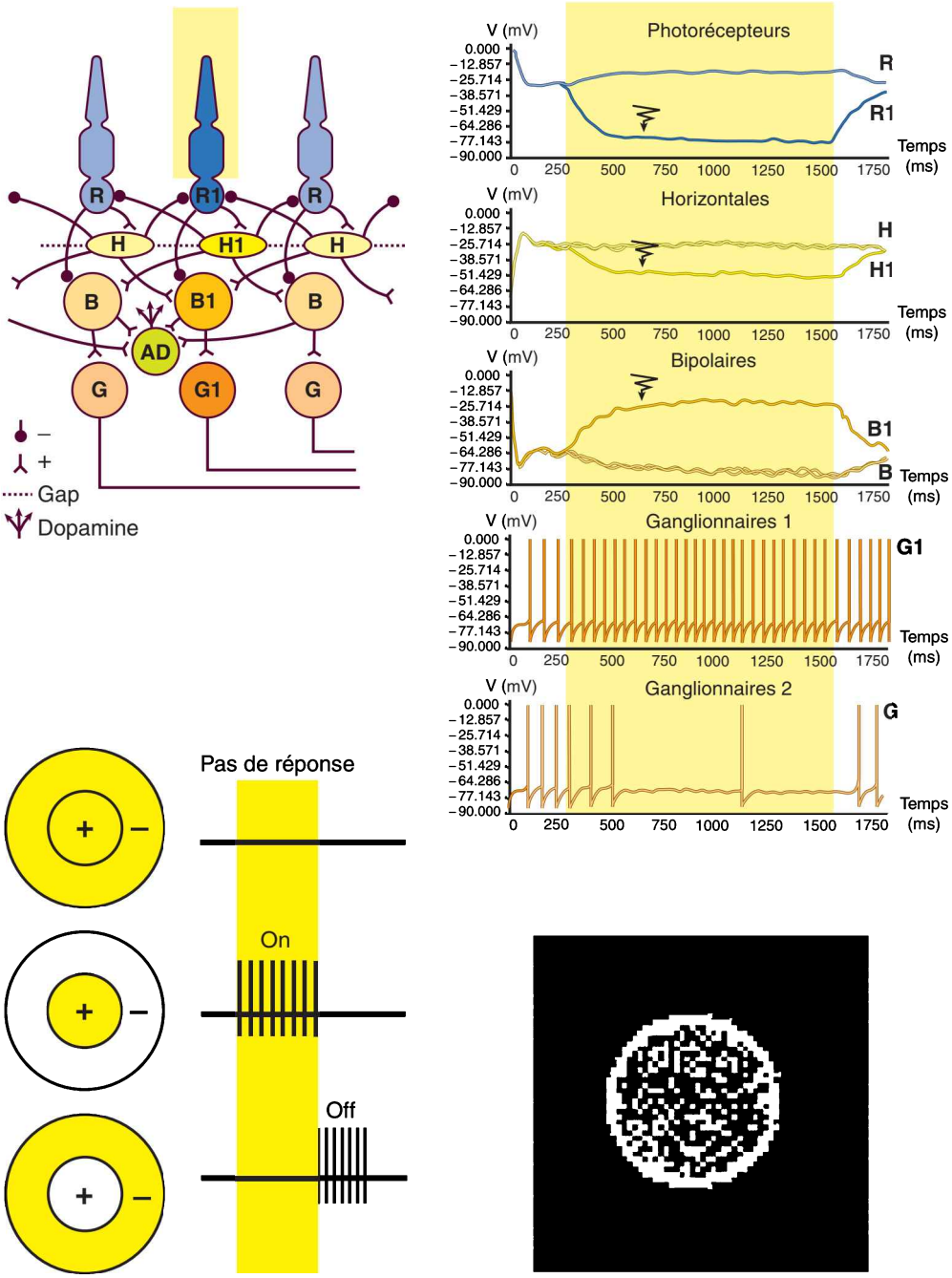


Figure 13.13 Organisation centre-pourtour. En haut à droite : schéma des connexions de trois voies *ON* au niveau de la fovéa, avec le potentiel de membrane des cellules correspondantes indiquées en haut à droite. Seul le récepteur central R1 est éclairé pendant le stimulus (rectangle jaune en haut) ; la réponse de la voie éclairée est notée par un éclair. De haut en bas : réponses des photorécepteurs, des horizontales et des bipolaires. Les deux traces du bas correspondent à la cellule ganglionnaire *ON* éclairée et à une cellule ganglionnaire *ON* non éclairée. En bas à gauche : réponse en centre-pourtour. Le jaune représente la partie éclairée ou le temps d'éclairement. En bas à droite : double contour dû à l'inhibition latérale, appelé effet Mach.

Elles sont excitées par les photorécepteurs qui sont au-dessus d'elles et elles inhibent les cellules bipolaires des photorécepteurs entourant le photorécepteur éclairé. Elles génèrent donc une inhibition latérale grossièrement concentrique qui augmente le contraste entre la zone éclairée et la zone sombre qui l'entoure. En pratique, si le centre et le pourtour sont éclairés simultanément, il n'y a pas d'information transmise par les cellules bipolaires, alors qu'une information est transmise si seul le centre est éclairé. La cellule bipolaire intègre donc l'activité sur une surface plus étendue que celle du champ récepteur des photorécepteurs dont elle reçoit l'information, et mesure ainsi le contraste entre le centre et le pourtour de son champ récepteur. Les cellules horizontales communiquent entre elles par des synapses électrotoniques (*gap-junctions*) dont la conductance est contrôlée par la dopamine libérée par les cellules amacrines D sous l'influence de la lumière. Cette modification de la conductance des *gap-junctions* permet de modifier l'étendue de la zone inhibée. Elle contribue à faire de la rétine un récepteur qui s'adapte localement automatiquement à la luminosité locale. L'inhibition latérale induite par les cellules horizontales, plus ou moins étendue en fonction de la luminosité locale, entraîne une extraction des contours connue sous le nom d'effet Mach, qui se traduit par un double contour (figure 13.13) autour des images claires sur un fond sombre (plus sombre du côté sombre et plus clair du côté clair).

Les cellules amacrines sont situées dans la couche plexiforme interne. Elles sont également impliquées dans le prétraitement des informations au niveau rétinien. Il en existe trois types principaux (AI, AII et D). Leur transmetteur est l'acétylcholine pour les cellules AI et AII (A pour acétylcholinergique). Les cellules amacrines AI ont un arbre dendritique très étendu et dense qui permet de détecter les points lumineux en mouvement. Elles opèrent une première détection du mouvement. Les cellules amacrines AII somment la réponse de plusieurs bâtonnets et améliorent la vision en faible luminance. Certaines font le relais entre les bipolaires et les ganglionnaires des bâtonnets. Les cellules amacrines D (D pour dopaminergique) libèrent dans le milieu extracellulaire de la dopamine qui agit comme neuromodulateur sur la conductance des *gap-jonctions* entre les cellules horizontales.

On trouve également des cellules interplexiformes disposées entre les cellules ganglionnaires et les cellules de la couche plexiforme externe. Il semble qu'elles aient un rôle de rétropropagation des informations (feedback).

Le tableau 13.2 résume les caractéristiques des cellules amacrines.

Tableau 13.2 **Les cellules amacrines.**

Type	Arbre dendritique	Transmetteur	Rôle
AI	Large, très dense	ACh	Détection du mouvement
AII	Petit, dense	ACh, glycine	Vision à faible luminance, relais bipolaire/ ganglionnaire
D	Très large, lâche	Dopamine	Règle l'étendue de l'inhibition latérale

Voies *ON* et *OFF*

L'organisation des voies qui partent des photorécepteurs est très différente selon que l'on s'intéresse aux bâtonnets ou aux cônes. Le pied des bâtonnets est étroit et ne présente qu'un type de synapse, dite synapse à ruban ou invaginée. Dans ce type de synapse, viennent les dendrites d'une cellule bipolaire et celles des cellules horizontales voisines. Ce type de synapse, qui inverse le signe de la transmission, induit la dépolarisation des cellules bipolaires à la lumière (on parle de voie *ON*, car les cellules ganglionnaires de cette voie déchargent lorsque le récepteur correspondant reçoit de la lumière). Le pied des cônes est très large, et on y trouve deux types de synapses, et donc chaque cône va dépolariser une cellule bipolaire et en hyperpolariser une seconde, donnant ainsi naissance à une voie *ON* et une voie *OFF* (qui arrête de décharger à la lumière). Les bipolaires des cônes contactent directement les cellules ganglionnaires des cônes, conduisant à une voie photopique *ON* et une voie photopique *OFF* (voir figure 13.12). Au contraire, les cellules bipolaires des bâtonnets ne les contactent pas directement, mais par l'intermédiaire de cellules amacrines de type II, qui, elles, vont donner naissance à une voie scotopique *ON* (via une synapse électrotonique) et une voie scotopique *OFF* (via une synapse chimique inhibitrice, glycinergique).

Recevant de deux catégories différentes de cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires présentent différents types de réponse. Celles qui reçoivent des cellules bipolaires préservant le signe de l'excitation sont toniques et arrêtent de décharger à la lumière (*OFF center*). Celles qui reçoivent des cellules bipolaires inversant le signe sont phasiques et déchargent à la lumière (*ON center*) (voir figure 13.12). Les cellules ganglionnaires *ON center* déchargent lorsque leur champ est illuminé, et cessent de décharger lorsque la périphérie de leur champ est éclairé (figure 13.13). Les cellules *OFF center* présentent une réponse inverse. Ce comportement cellulaire appelé « centre-pourtour » augmente le contraste. Ainsi, il existe deux voies, bien séparées jusqu'au cortex primaire, amenant aux structures supérieures (figure 13.14) une image des contours extraits positive et une image des contours extraits négative qui sont ensuite intégrées au niveau cortical.

Adaptation

Lorsque l'on passe d'une zone éclairée à une zone sombre, il faut un certain temps avant de pouvoir distinguer les formes des objets. On appelle *adaptation* cette modification de sensibilité à la lumière. On distingue deux types d'adaptation : nerveuse, qui se fait en quelques minutes, et photochimique, qui se fait en 1 heure. Les constantes de temps sont différentes car les mécanismes mis en jeu le sont. L'adaptation photochimique fait suite à l'exposition prolongée à la lumière qui épuise les réserves de 11-*cis*-rétinal et de

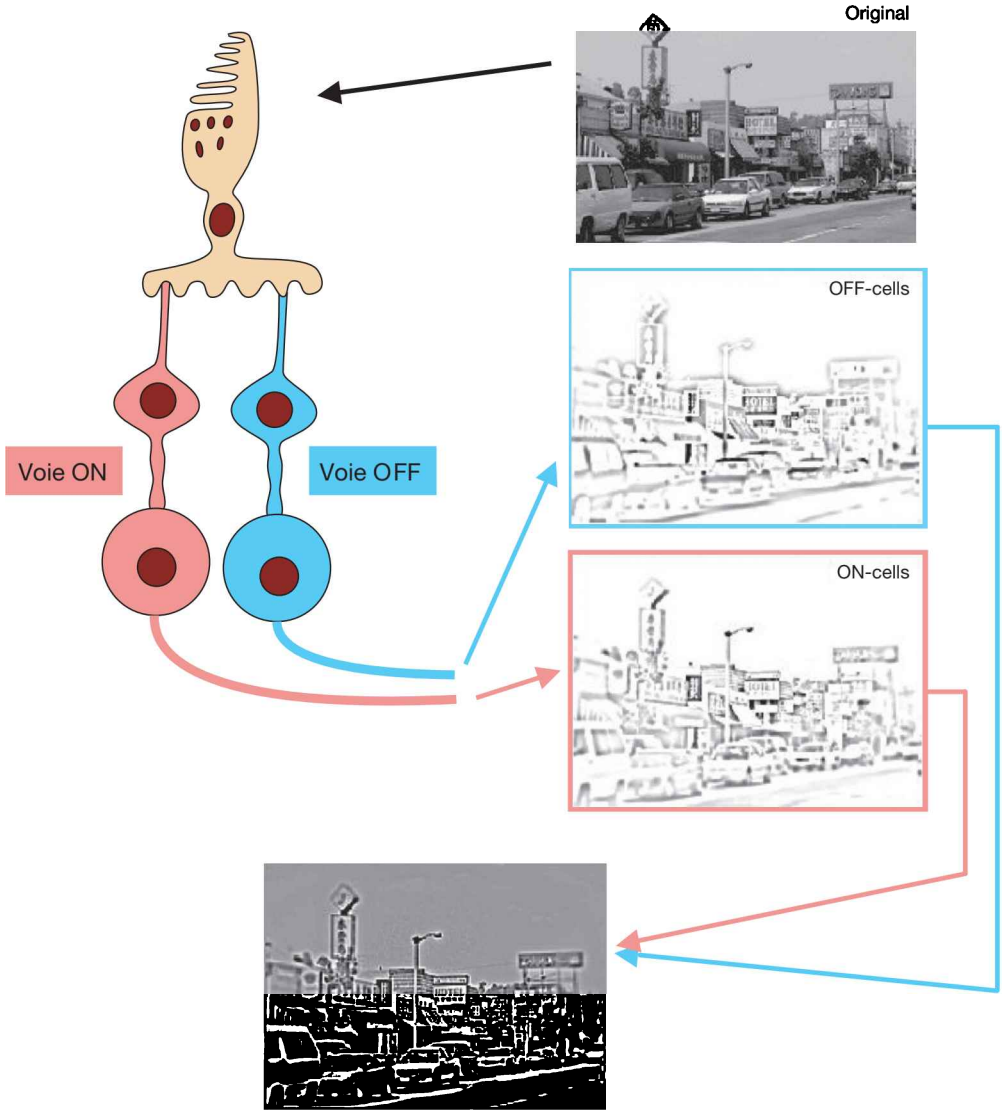


Figure 13.14 Comparaison des réponses des voies *ON* et *OFF* à une image (original) présentée sur la rétine. Ce que voient les deux types de voies et la recomposition obtenue. Les cellules horizontales ne sont pas schématisées, mais sont présentes et responsables de l'extraction de contours observée sur l'image recomposée.

transmetteur, et nécessite la resynthèse de *trans*-rétinal, qui demande environ 1 heure, alors que l'adaptation nerveuse ne met en jeu que le recaptage de glutamate, qui se fait en quelques minutes.

La rétine est recouverte des branches de l'artère centrale de la rétine et des veines ophtalmiques, visibles lors de l'examen du fond d'œil (voir figure 13.4). Ces vaisseaux, qui masquent pourtant des photorécepteurs, ne sont pas visibles dans le champ visuel. Cela est dû au fait que l'œil est animé en permanence de microsaccades qui réactivent en permanence les photorécepteurs en modifiant ce qu'ils reçoivent, alors que les vaisseaux, qui bougent avec les microsaccades, restent immobiles par rapport à la rétine, et donc cessent de stimuler les photorécepteurs qu'ils masquent. Par ailleurs, les vaisseaux ne sont qu'à la périphérie et épargnent la macula.

Particularités de la rétine

- La rétine présente des caractéristiques inhabituelles par rapport aux autres systèmes neuronaux.
- Les photorécepteurs sont normalement excités à l'obscurité (canaux Na^+ ouverts), et le stimulus lumineux module l'hyperpolarisation.
- La synapse récepteur/cellule bipolaire n'a pas de seuil et libère son transmetteur en permanence. Cette libération est modulable par les cellules horizontales.
- L'information est transmise sans potentiel d'action.
- Il existe au niveau de la rétine un début de traitement de l'information visuelle par les cellules amacrines et horizontales, ce qui décharge les structures supérieures d'une partie de ce traitement.

Prétraitement rétinien de l'information visuelle

Il existe un prétraitement rétinien de l'information avec des différences régionales :

- rétine périphérique :
  - vision nocturne ;
  - détection des déplacements d'objets dans le champ visuel.
- rétine centrale :
  - vision diurne ;
  - détails fins.
- les cellules ganglionnaires (centre-pourtour) :
  - ignorent ce qui est uniforme.
- détectent les discontinuités : spatiales (différences de luminance) et temporelles (objets en mouvement).

Voies visuelles

Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine viennent faire relais au niveau des corps genouillés latéraux (CGL) ou des tubercules quadrijumeaux antérieurs (TQA) ou colliculus supérieurs (CS) après s'être croisés pour certains d'entre eux au niveau du chiasma optique. Les axones venant des hémirétines temporales restent homolatéraux, alors que ceux venant des hémirétines nasales rejoignent les CGL et les TQA controlatéraux, selon leur provenance. Du fait de cette organisation anatomique, les déficits du champ visuel résultant d'une lésion le long de ces voies permettent d'en déterminer la localisation (figure 13.15 et voir figure 13.30).

L'étude des voies visuelles a largement bénéficié de la technique du marquage cellulaire par le C_{14}* désoxyglucose. Le désoxyglucose est un analogue du glucose qui est capté par la cellule nerveuse. Mais une fois dans la cellule, il ne peut pas être métabolisé et reste donc prisonnier de la cellule. Dans ce cas, l'élément marqué permet de visualiser la cellule. La cellule nerveuse ne pouvant tirer son énergie que du glucose, plus une cellule est active, plus elle capte de désoxyglucose et plus elle devient radioactive.

Au niveau des CGL, on a pu mettre en évidence grâce à cette technique l'existence de six couches, recevant les axones de l'hémirétine nasale controlatérale pour les couches 1, 4 et 6, et ceux de l'hémirétine temporale

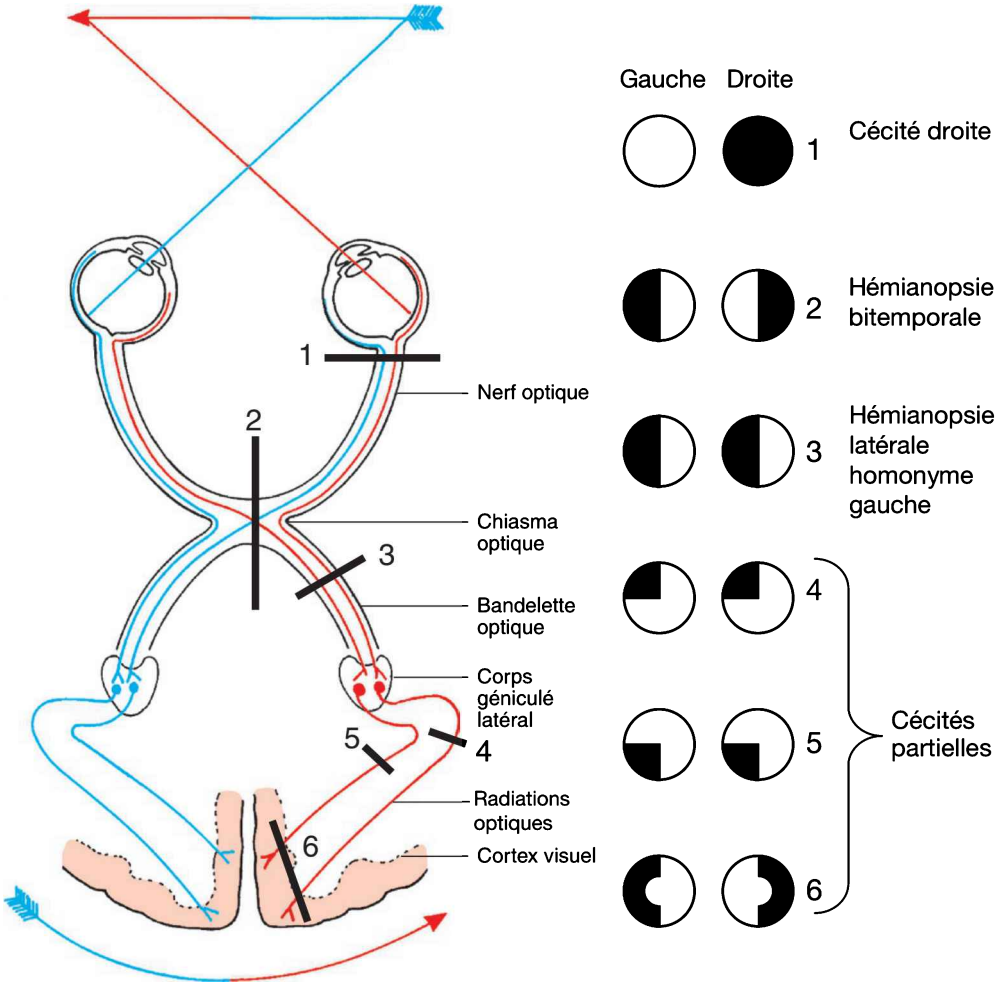


Figure 13.15 Les voies visuelles et leur croisement partiel. À droite : les altérations du champ visuel résultant des lésions indiquées par les barres portant le numéro correspondant.

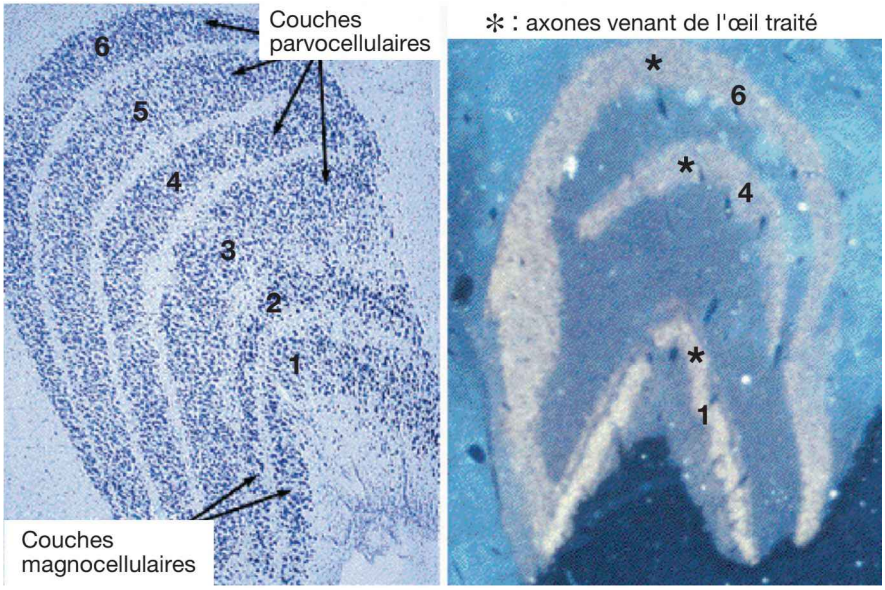


Figure 13.16 Les six couches du CGL. À gauche : coloration des corps cellulaires montrant nettement les 6 couches bien séparées. À droite : seules les couches 1, 4 et 6, dont les axones proviennent de l'œil traité au désoxyglucose au C^*_{14}, sont bien visibles en teinte claire.

homolatérale pour les couches 2, 3 et 5 (figure 13.16). Donc un CGL ne reçoit ses informations que du champ visuel controlatéral (figure 13.17).

Les axones des cellules ganglionnaires X et Y arrivent au niveau des CGL où elles font relais. Les cellules relais du CGL présentent les mêmes caractéristiques fonctionnelles que les cellules ganglionnaires. On y retrouve la réponse centre/pourtour qui est conservée. Les axones des cellules des CGL rejoignent ensuite la couche 4c de l'aire visuelle primaire occipitale V1 ou aire 17, via les radiations optiques, dont le contingent inférieur constitue l'anse de Meyer (figures 13.18 et 13.19). De là, les informations rejoignent les autres couches de l'aire V1, les aires visuelles secondaires préstriées V2 (ou aire 18), V3 et V5 (aire 19), puis le cortex inférotemporal. Cette voie constitue la voie de la vision focale, la vision qui permet d'appréhender les détails (voir figure 13.18). Les axones X et Y venant de cellules ganglionnaires recevant l'information des cônes rejoignent l'aire V4 (dévolue à la vision colorée) après relais dans le CGL.

Les axones des cellules ganglionnaires W arrivent au niveau des CS où ils font relais. Au niveau des CS, les cellules se comportent donc comme les cellules ganglionnaires de type W. Les axones des cellules des CS rejoignent ensuite le pulvinar inférieur, un noyau du thalamus, avant de rejoindre soit également l'aire visuelle primaire occipitale V1, soit directement les aires visuelles secondaires préstriées V2, V3 et V5. De là, les informations rejoignent le cortex pariétal. Cette voie constitue la voie de la vision ambiante, la vision qui permet de rendre compte des rapports entre les objets, et avec le contexte visuel (voir figure 13.18).

La *rétinotopie* (représentation géographique de la rétine) est conservée jusqu'à l'aire corticale V1, avec une représentation très importante de la fovéa, due au fait qu'un cône correspond à une cellule ganglionnaire, alors qu'en périphérie, plusieurs bâtonnets convergent vers une même cellule ganglionnaire (figure 13.19).

Cortex visuel

Le cortex visuel se situe sur la face médiale du lobe occipital, en arrière de la scissure occipitale et autour de la scissure calcarine, et il déborde un peu sur la convexité, uniquement au niveau du pôle. Il recouvre la scissure calcarine et s'étend encore sur ses lèvres dorsales et ventrales.

L'aire visuelle primaire V1 est constituée de 6 couches. La couche 1 est superficielle, n'a pas de neurones, et est une zone essentiellement dendritique et axonale. Les couches 2 et 3 contiennent quant à elles des *blobs*. Ce sont des amas de neurones ayant une haute activité métabolique. À l'opposé, les neurones des couches 2 et 3 se situant dans les *interblobs* ont une faible activité métabolique. Les cellules des *blobs* répondent uniquement à un stimulus venant des cônes (elles font partie du canal de traitement de la vision colorée), celles des zones *interblobs* aux stimuli venant des bâtonnets. La couche 4 est la couche la plus importante car c'est sur sa sous-couche 4c qu'arrivent les axones des neurones du CGL. Les couches 5 et 6 sont plus profondes.

Organisation fonctionnelle

L'étude de l'organisation du cortex visuel a également bénéficié de la technique du désoxyglucose marqué. Celle-ci a permis la mise en évidence de *bandes* (ou *colonnes*) dites de *dominance oculaire*. Sur chaque cortex occipital, on observe une alternance de bandes de 400 µm représentant alternativement la rétine droite et la rétine gauche. Ces bandes sont très contournées, se rejoignent, se séparent de manière apparemment aléatoire, comme sur une peau de zèbre (figure 13.20B). Régulièrement répartis parmi ces colonnes d'orientation, se trouvent les *blobs* évoqués précédemment.

Au niveau du cortex, la réponse à la lumière des cellules devient totalement différente de celle rencontrée jusqu'alors. Cette réponse a été étudiée en utilisant un sti-

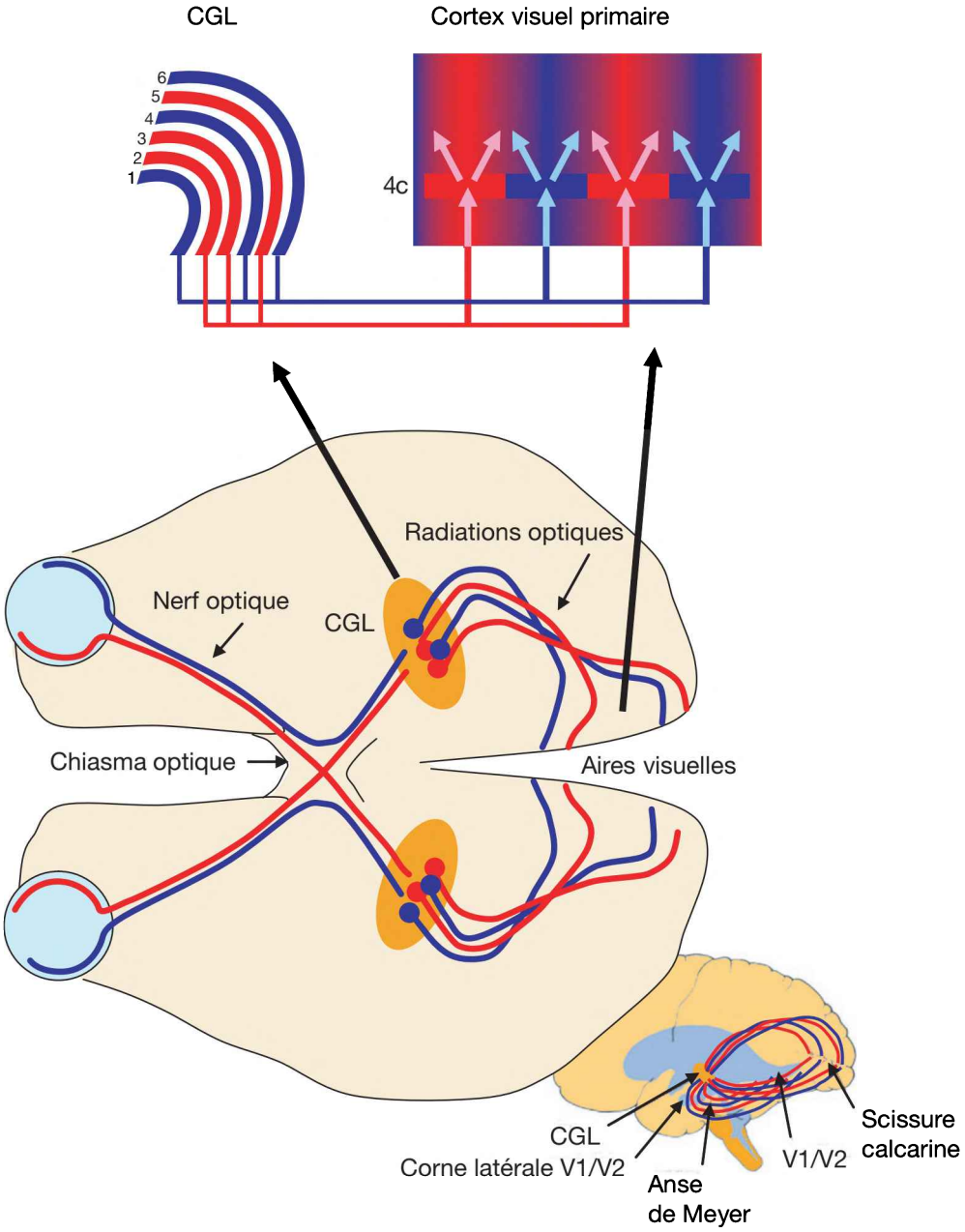


Figure 13.17 Les voies optiques et leur organisation au niveau des couches du CGL, avec la séparation des informations venant de l'œil droit et de l'œil gauche, leur arrivée au niveau de la couche 4c du cortex visuel primaire et leur organisation en colonnes de dominance oculaire droite et gauche à ce niveau. En cartouche : la séparation en deux contingents des radiations optiques, le contingent inférieur constituant l'anse de Meyer.

mulus lumineux composé d'une bande claire (appelée *slit*) déplacée sur un fond noir dans le champ visuel de la cellule enregistrée. La longueur, la largeur, la direction du *slit* sont autant de paramètres importants pour la réponse des cellules corticales. Une longueur et une largeur optimales sont constatées, en rapport avec la taille du champ d'inhibition latérale de la cellule étudiée. Lorsqu'on enregistre les cellules d'une colonne corticale avec une électrode qui pénètre perpendiculairement à la surface du cortex, on constate que les cellules ne répondent qu'à une même orientation donnée du *slit*, sauf au niveau de la couche 4c, où les cellules gardent le même type de réponse que les cellules du CGL, c'est-à-dire centre-pourtour. L'exploration systématique du cortex a mis en évidence l'existence de colonnes d'orientation d'environ 600 µm de large, organisées perpendiculairement aux colonnes de dominance oculaire. Dans ces tranches, on retrouve une succession de colonnes de cellules qui répondent toutes à la même orientation de 5° en 5°. En 600 µm, une rotation de 180° est effectuée (figure 13.20A).

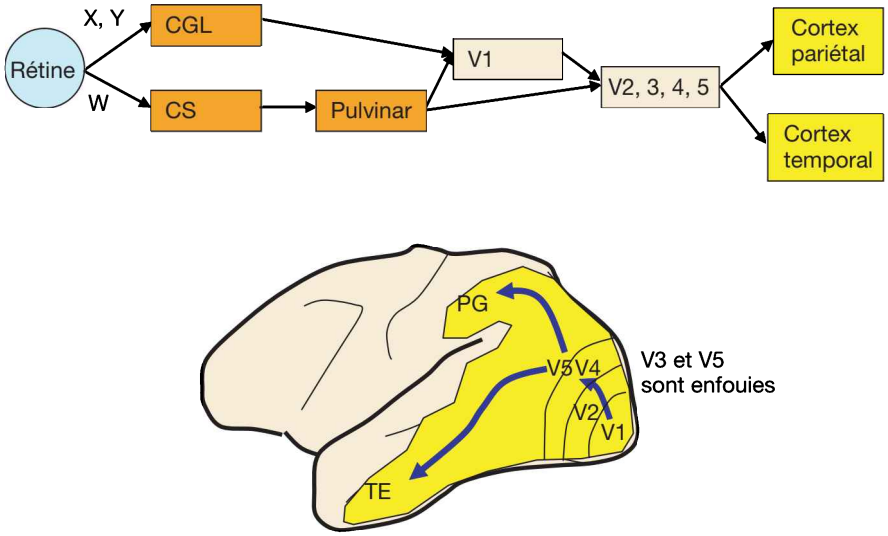


Figure 13.18 Les deux voies visuelles. En haut : schéma des deux voies visuelles et leurs relais successifs. En bas : localisation anatomique des aires visuelles et les deux voies visuelles, pariétale (vers l'aire pariétale géniculée [PG]) et temporale (vers la temporale externe [TE]).

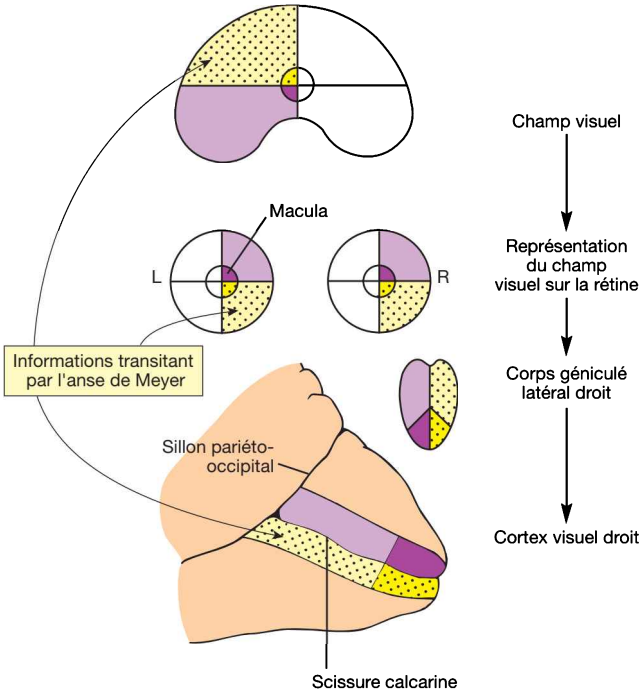


Figure 13.19 La conservation de la rétinotopie, du champ visuel au cortex primaire. En jaune pâle, informations passant par l'anse de Meyer.

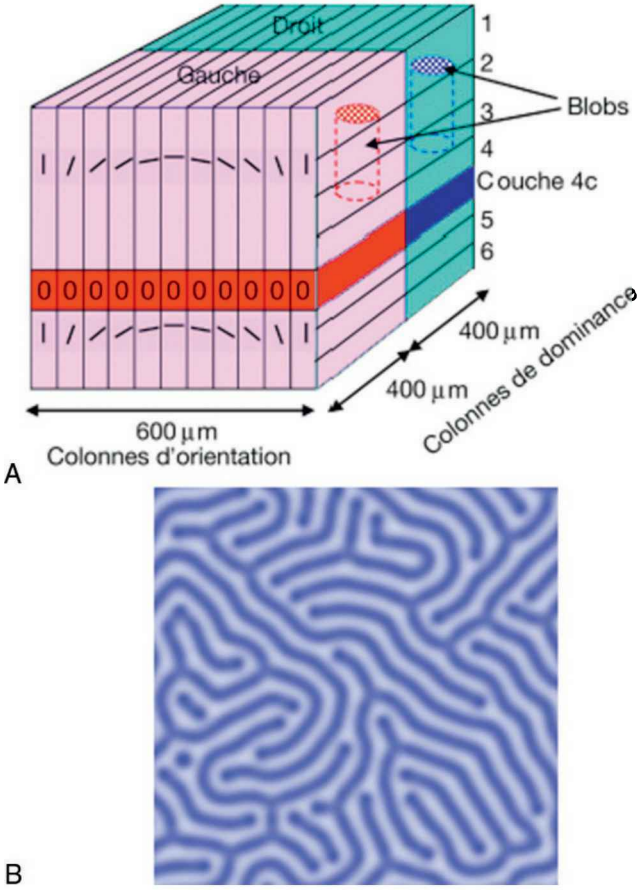


Figure 13.20 Organisation du cortex visuel. A. Les colonnes de dominance oculaire et d'orientation. Les axones venant du CGL se distribuent alternativement dans les colonnes de dominance oculaire droite et gauche. Perpendiculairement se trouvent les colonnes d'orientation, avec les colonnes dévolues à la couleur qui sont imbriquées dedans. On notera que la couche 4c n'est pas encore orientée, la convergence se faisant à partir d'elle. **B.** Une carte de dominance oculaire de l'aire V1, en section tangentielle, avec les « colonnes » ou plutôt les rubans de dominance gauche (en bleu) et droite (en blanc).

Les cellules visuelles du cortex

Ce sont les travaux de Hubel et Wiesel (prix Nobel 1972) qui ont permis de comprendre le fonctionnement du cortex visuel. On appelle les cellules répondant à une orientation donnée du *slit* les *cellules simples*. Leur comportement résulte de la convergence des axones de cellules ganglionnaires physiquement disposées en ligne sur la rétine. Lorsque toutes les cellules d'une même ligne sont éclairées simultanément, leurs potentiels d'action arrivent simultanément sur la

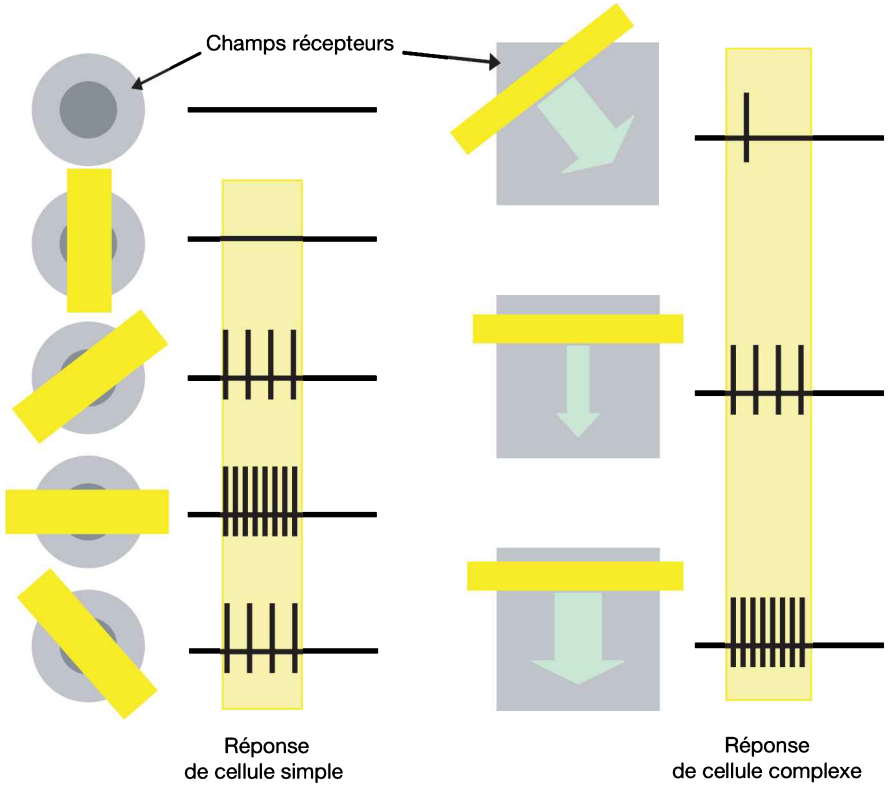


Figure 13.21 Réponse d'une cellule simple (à gauche) et d'une cellule complexe (à droite). Le champ récepteur centre-pourtour (gris) est éclairé par un *slit* (jaune). Pour la cellule simple, on obtient une réponse maximale pour une direction donnée (ici horizontale). Pour la cellule complexe, on obtient une réponse maximale pour une direction donnée (ici horizontale) qui est déplacée rapidement dans une direction donnée (ici verticale). Le jaune pâle représente le temps de stimulation lumineuse.

cellule simple, ce qui, par un mécanisme de sommation spatiale, la fait décharger. Les cellules simples répondent donc aux lignes ayant une certaine orientation (figures 13.21 et 13.22). On trouve là un niveau de traitement de l'information, par simple précâblage. On ne trouve ces cellules simples que dans l'aire visuelle primaire V1 (voir figure 13.18).

À la périphérie de l'aire V1, on enregistre des cellules qui ne répondent qu'à un stimulus lumineux en mouvement avec une orientation donnée. La fréquence de décharge est d'autant plus importante que le mouvement est rapide (figure 13.21). On appelle ces cellules les *cellules complexes*. Elles répondent aux lignes en mouvement ayant une orientation donnée. On les trouve dans l'aire visuelle V2, qui est contiguë et en avant de l'aire V1 (voir figure 13.18). Ce type de réponse résulte de la convergence des axones de cellules simples ayant une même orientation préférentielle vers les cellules complexes. Lorsque ces cellules simples sont excitées séquentiellement par le stimulus en mouvement, leurs potentiels d'action vont entraîner des EPSP (*excitatory postsynaptic potentials*) qui vont se sommer si le mouvement est suffisamment rapide (sommation temporelle) (figure 13.22).

À la périphérie de l'aire 18, on enregistre des cellules dont une partie du champ récepteur est excitée par la lumière et l'autre inhibée par elle. Ces cellules répondent proportionnellement à la surface éclairée de leur champ récepteur par un stimulus lumineux en mouvement. Là encore, la réponse est proportionnelle à la vitesse de déplacement du stimulus. On appelle ces cellules les *cellules hypercomplexes*. Elles répondent à des formes en mouvement. On les trouve dans l'aire visuelle secondaire V5 ou MT ou aire 19 (figure 13.23), qui se trouve à la périphérie de l'aire V2 (voir figure 13.18). Ce type de réponse résulterait de la convergence des axones de cellules complexes ayant une même orientation préférentielle vers les cellules hypercomplexes.

Les aires V1 (17), V2 (18) et V5 (19) obéissent au principe de la convergence croissante : rétine → CGL → simple → complexe → hypercomplexe. À chaque niveau, la cellule reçoit plus d'information que celle du niveau inférieur.

Les deux voies visuelles corticales

Après l'aire 19, les informations divergent vers deux voies. Les informations venant principalement des cellules ganglionnaires Y et W (champ large, vision ambiante) vont vers une voie rapide, qui rejoint l'aire pariétale. Elle est dévolue à la vision ambiante et va jusqu'aux aires préfrontales motrices, où elles déclenchent éventuellement des mouvements (fuite, évitement de projectile, etc.). Celles venant des cellules ganglionnaires X (champ étroit, vision focale) vont vers une voie lente qui rejoint le cortex inférotemporal, au voisinage des aires dévolues

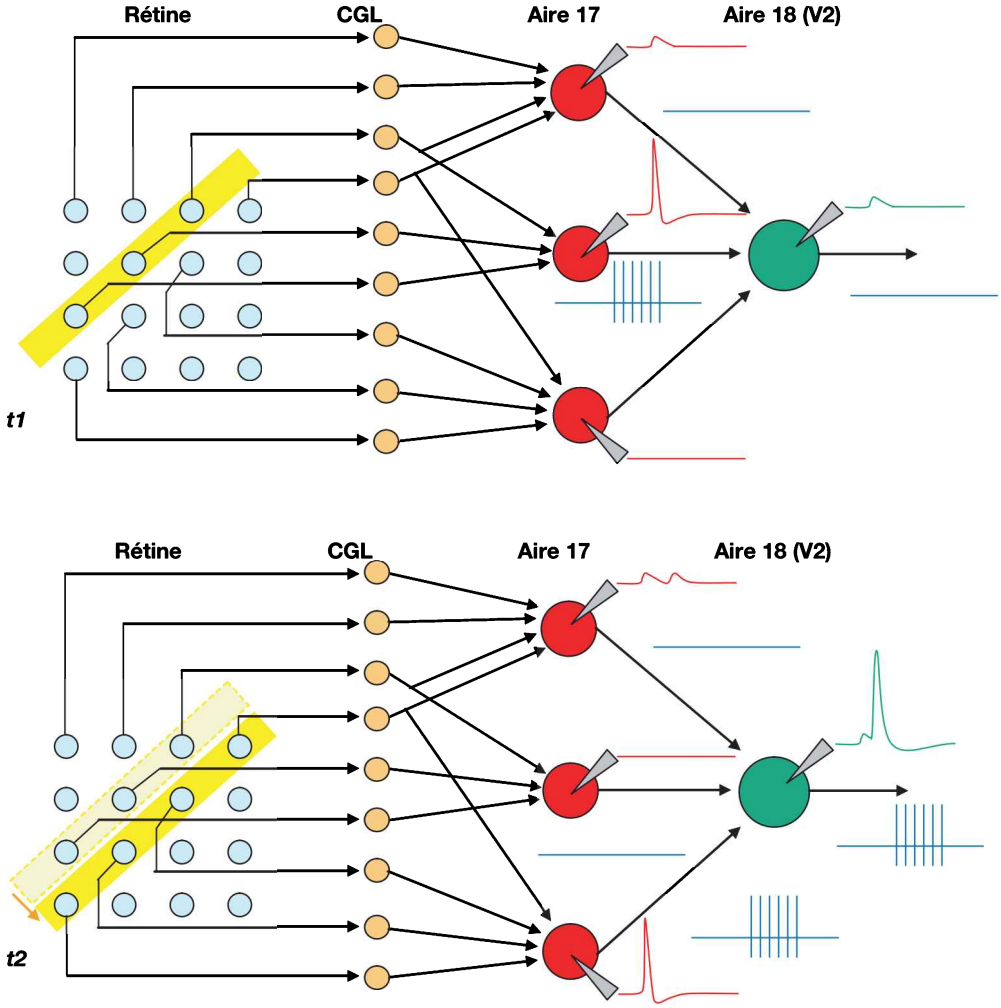


Figure 13.22 Mécanisme de réponse des cellules simples (en rouge) et complexes (en vert). On a représenté schématiquement les cellules ganglionnaires de la rétine, avec leur connexion directe vers le CGL. Du CGL, les connexions montent vers l'aire 17 ou V1 (cellules simples rouges) [le relais dans la couche qs4c a été omis pour ne pas surcharger la figure], puis vers l'aire 18 ou V2 (cellule complexe verte). La barre jaune représente un stimulus lumineux rectangulaire (*slit*) ayant une inclinaison donnée. Entre t1 (en haut) et t2 (en bas), le *slit* a été déplacé dans la direction de la flèche orange. Les traces rouges et vertes représentent les enregistrements intracellulaires des cellules correspondantes. Les traces bleues représentent les enregistrements de leurs axones. Les cellules simples répondent à une sommation spatiale, alors que les cellules complexes répondent à une sommation temporelle.

à l'audition, la lecture. Elles rejoignent ensuite les mêmes aires préfrontales motrices pouvant également déclencher des mouvements, mais avec une plus longue latence (figure 13.24).

Il existe donc deux voies visuelles, une dorsale, pour la vision globale, et une ventrale, pour la vision des détails. La voie dorsale est une voie très rapide, avec des gros axones myélinisés, conduisant à grande vitesse, et agissant de manière quasi réflexe, alors que la voie dorsale conduit plus lentement, présente de nombreux relais afin d'analyser les images transmises et de prendre des décisions, éventuellement motrices, adaptées. La figure 13.25 montre le cheminement de l'information visuelle sur cette voie lente, avec les différents temps de latence mesurés.

Le fait que chaque cortex visuel, droit et gauche, reçoive des images venant de l'œil droit et de l'œil gauche pour le même champ visuel (et donc deux images d'un même objet mais vues de deux endroits différents, et donc un peu décalées) permet de reconstruire par différence la profondeur et donc d'appréhender le relief en intégrant ces deux informations. Les structures supérieures déduisent à partir de deux images 2D, provenant chacune d'un œil, l'espace 3D qui permet de reconnaître la forme d'un objet, de l'identifier, le saisir, se déplacer vers lui ou l'éviter, en un mot l'intégrer dans l'espace et dans le comportement.

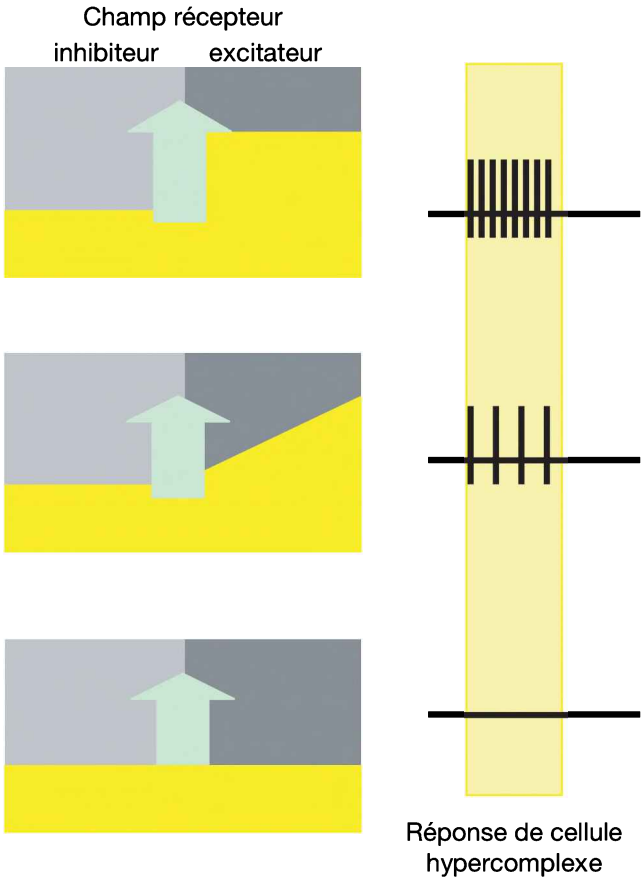


Figure 13.23 Réponse d'une cellule hypercomplexe. Le champ récepteur est double, excitateur (gris foncé) et inhibiteur (gris clair). Il est éclairé par un *slit* (jaune) de forme variable, et dans une direction privilégiée. On obtient une réponse maximale pour une direction donnée (ici verticale) et une forme donnée (celle du haut ici, puisqu'elle éclaire plus la partie excitatrice que la partie inhibitrice). Le jaune pâle représente le temps de stimulation lumineuse.

Ce que « voient » les cellules du système visuel

- Rétine et CGL : position.
- Simples : axe d'orientation.
- Complexes : mouvement de l'axe.
- Hypercomplexes : bords et angles selon un axe.
- Si l'on monte vers les zones de complexité plus grande (pariétale ou temporale), on trouve même des cellules à très haute hiérarchie, capables de reconnaître un visage de face (et non de profil !).
- Cellules du cortex inférotemporal, la vision focale :
  - vision centrale ;
  - reconnaissance des formes.
- Cellules du cortex pariétal, la vision ambiante :
  - vision périphérique ;
  - position des objets en mouvement.

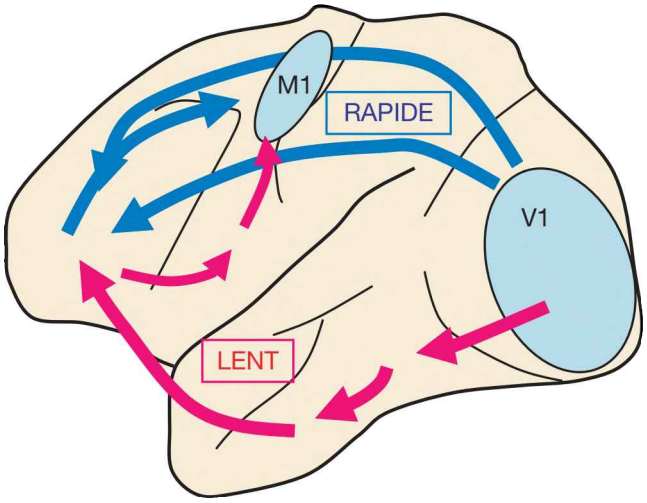


Figure 13.24 Les voies lentes avec analyse fine des informations, passant par la voie de la vision focale, temporale (en rouge) et rapide, quasi réflexe, directe passant par la voie de la vision globale, pariétale (en bleu) pour le traitement d'une information visuelle.

Vision des couleurs

On a vu que des portions spéciales du cortex, les *blobs*, sont dévolues à la vision des couleurs. On trouve, au fur et à mesure que l'on s'élève vers les régions à complexité croissante (aires 17 à 19), des cellules qui obéissent aux mêmes principes de convergence croissante. Mais les variables impliquées étant au nombre de trois (bleu, vert, rouge), la combinatoire est également plus complexe. Des cellules répondant à des couleurs autres que les trois fondamentales (RVB) sont également retrouvées. Il s'agit des cellules répondant au jaune, résultant de la convergence de cellules rouge + vert, au magenta (rouge + bleu) et au cyan (bleu + vert) (figure 13.26).

En ce qui concerne les cônes, dévolus à la vision colorée, selon le type de connexion entre les cellules horizontales et les bipolaires de cônes, on va trouver trois types d'opposition : les signaux des cônes verts s'opposent à ceux des cônes rouges ; les signaux des cônes bleus s'opposent à la somme des signaux venant des cônes verts et rouges (correspondant au jaune) (figure 13.26) ; lorsque les cellules horizontales mélangent les trois types de cônes, l'opposition est achromatique et porte seulement sur la différence de luminance. Évidemment, la distinction entre *ON* et *OFF* porte sur chacune de ces voies.

On trouve plusieurs types de cellules ayant un comportement centre-pourtour. Les *cellules à opposition simple* répondent au rouge au centre et au vert en périphérie, par exemple, et les *cellules à opposition double* sont inhibées par le vert au centre et le rouge en périphérie et excitées par le rouge au centre et le vert en périphérie, par exemple. On trouve également des cellules orientées, résultant de la convergence des précédentes, répondant à une bande verte sur fond rouge, etc. Il existe également quelques cellules sensibles à l'orientation d'une ligne d'une couleur donnée. À côté de ces cellules, il existe des cellules répondant à d'autres

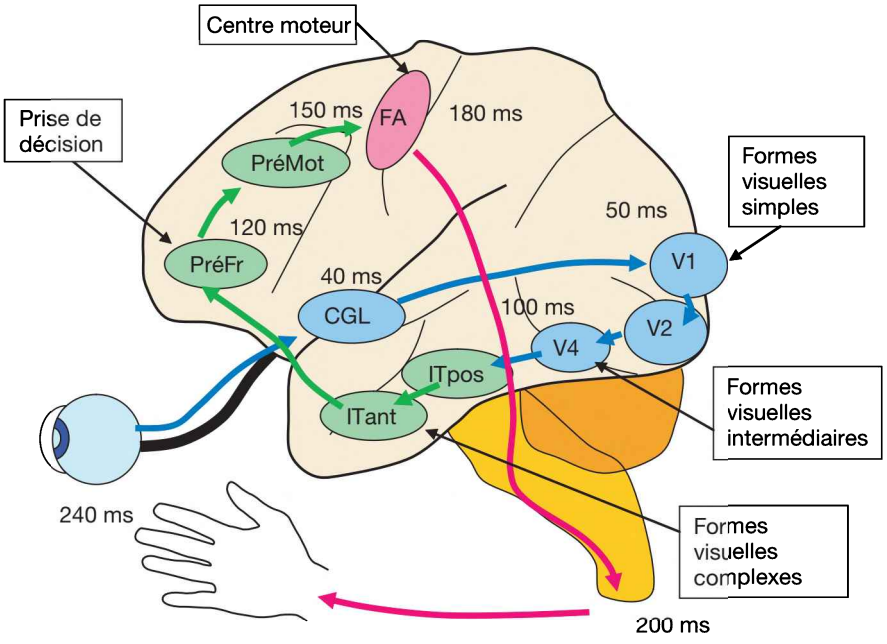


Figure 13.25 Le temps moyen mis pour réaliser une action déclenchée par un stimulus visuel, avec les temps des étapes intermédiaires (voie longue). *D'après S. Thorpe.*

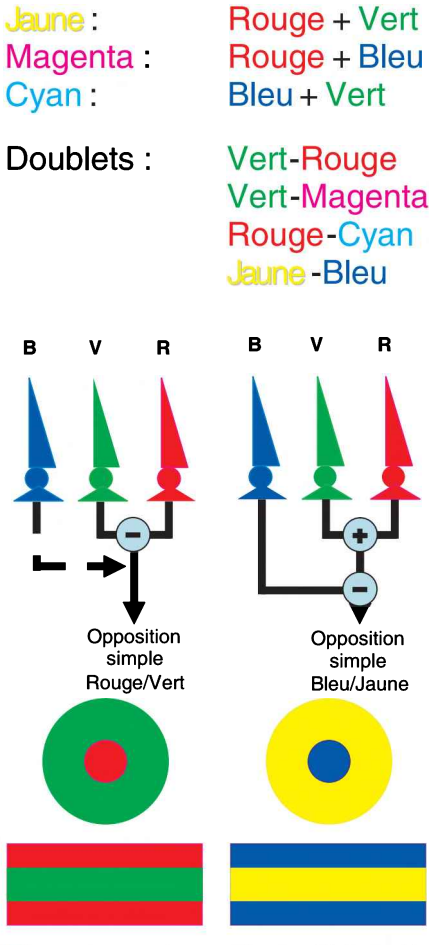


Figure 13.26 Les autres couleurs et les doublets. Le trichromatisme et les mécanismes d'oppositions colorées complexes. En bas, centre-pourtour et cellules simples bicolores.

doublets, avec des combinaisons limitées, puisqu'on ne va trouver que les doublets suivants : vert-rouge, vert-magenta, rouge-cyan et jaune-bleu. Ces cellules sensibles à la couleur constituent ainsi une voie de traitement parallèle à celle traitant la luminance (figure 13.27).

Dyschromatopsies

Le physicien anglais John Dalton a décrit il y a deux siècles l'anomalie de la vision des couleurs dont il était atteint, le daltonisme, qui est une dyschromatopsie. Il existe différentes formes de daltonisme. Le daltonien ne dispose pas des trois canaux normaux pour former les couleurs. Si l'un des canaux est absent, alors le daltonien est « dichromate », il ne forme les couleurs qu'à l'aide de deux canaux ; si le rouge manque, le sujet est appelé protanope ; si le vert manque, il est deutéranope (le plus fréquent) ; si le bleu manque (extrêmement rare), il est tritanope. Les différents types de dyschromatopsie s'explorent en utilisant le test d'Ishihara, qui consiste en un jeu de cartes faites de points de couleurs formant des figures qui sont vues différemment par les différents types de daltoniens (figure 13.32, p. 177).

Traitement des informations visuelles

Le traitement des informations par niveaux successifs séquentiels allant de la rétine aux cellules est complété par un traitement parallèle de l'information visuelle. Les axones sortant de la rétine sont de deux tailles et forment une voie magnocellulaire (M), dévolue à la vision globale scotopique, et deux voies parvocellulaires, l'une parvocellulaire-*interblobs* (P-IB), dévolue à la vision fine scotopique, et l'autre parvocellulaire-*blobs* (P-B), dévolue à la vision fine photopique (voir figure 13.27).

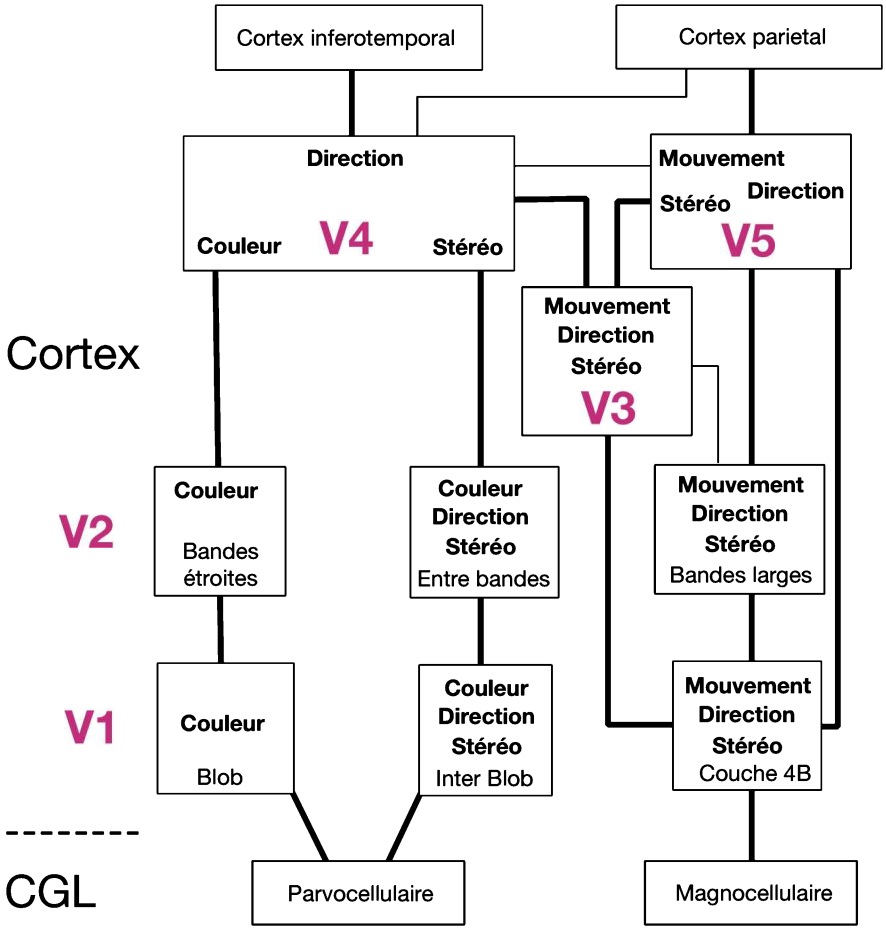


Figure 13.27 Les canaux de traitement parallèles. On retrouve les deux voies visuelles : la parvocellulaire plutôt dévolue à la vision colorée, et la magnocellulaire plutôt dévolue à la vision de la direction et du mouvement ainsi qu'à l'appréhension de la stéréoscopie.

Canaux de traitement parallèles

Les informations visuelles partent donc de la rétine (parvo- et magnocellulaires), et aboutissent au cortex visuel (V1 et V2). La voie M est responsable de la perception de la profondeur (aspect 3D de l'image) de la scène et de la perception du mouvement d'un objet, et plus précisément de la séparation d'un objet d'un autre et de la position des objets par rapport au fond. Néanmoins, l'appréhension des rapports des objets entre eux nécessite la présence d'ombres, car en leur absence la scène paraît plate ou incompréhensible (des illusions d'optique se fondent sur ce principe). La voie P-IB est responsable de la perception détaillée des formes stationnaires. Les formes d'une figure qui se déplace sont moins bien perçues. Les neurones de la voie P-IB ont une haute résolution spatiale, une faible résolution temporelle, une sensibilité à l'orientation et à la courbure. La voie P-B est responsable de la perception des couleurs. Ensuite, des aires V1 et V2 partent des connexions vers des aires intégratives qui traitent la forme (V3), la couleur (V4) et le mouvement (V5) (figure 13.27). Que devient l'information visuelle au-delà des aires visuelles V4 et V5 ? Les voies P-B et P-IB se dirigent vers l'aire inférotemporale qui est une aire chargée de la reconnaissance d'objets visuels (que voit-on pour les objets et qui voit-on pour les personnes). La voie M se dirige vers les aires pariétales du cortex, qui rendent compte des aspects spatiaux de la vision (où se trouve l'objet).

C'est le schéma dit *feed-forward*, en vigueur depuis les années 1990, mais il semble actuellement que celui-ci doive être reconsidéré, au moins en partie, à la suite d'expériences récentes. Ces expériences montrent que les aires V1 et V2 ne sont opérationnelles que si l'aire V5 est activée préalablement. Il semble exister des circuits de rétrocontrôle (feedback) allant de V5 à V1-V2. Les informations visuelles circulent donc aussi bien dans le sens ascendant que dans le sens descendant.

Finalement, comment les informations contenues dans toutes ces aires sont-elles intégrées pour donner une vision unitaire du monde ? On ne le sait pas encore bien, si ce n'est que cette intégration se fait finalement au niveau de deux zones :

- le cortex inférotemporal dévolu à la vision focale, centrale et à la reconnaissance des formes ;
- le cortex pariétal dévolu à la vision ambiante, périphérique et à la détection de la position des objets en mouvement.

Vitesse de réponse

L'un des points les plus étonnants est la vitesse de traitement des informations par le système visuel. Le joueur de tennis qui voit arriver une balle à plus de 100 km/h vers lui sait mettre sa raquette au bon endroit pour la recevoir. Comment le système visuel est-il capable de traiter les images mouvantes aussi rapidement ? On pense actuellement que le codage de l'information se fait par le temps de latence du premier potentiel d'action, et non par une fréquence de décharge (voir chapitre 4). En effet, plus le stimulus est important, plus la décharge est précoce. Grâce à ce type de codage, le cerveau est capable de connaître l'intensité lumineuse d'un signal dès le premier potentiel d'action.

Un traitement de l'information efficace

Ainsi, on passe du niveau du pixel (le stimulus lumineux ponctuel) au niveau de l'image construite grâce à une convergence progressive des informations reçues et intégrées, en utilisant une économie de moyens remarquable, puisqu'il faut seulement sept synapses pour passer du pixel à la forme, grâce au simple câblage des circuits neuronaux. Conjointement, plusieurs canaux de traitement fonctionnent en parallèle et convergent pour construire des images perceptuelles intégrant forme, couleur, mouvement, elles-mêmes intégrées, à un niveau supérieur, au contexte du moment et à l'activité en cours.

Voies centrales de la vision

- Au niveau du chiasma optique, les axones des hémirétines nasales croisent et passent dans la bandelette optique controlatérale.
- La bandelette optique contient des axones qui transportent les informations concernant la moitié controlatérale du champ visuel.
- Les fibres de la bandelette optique se terminent dans le corps géniculé latéral du thalamus.
- Les fibres visuelles du troisième ordre issues du corps géniculé latéral traversent le segment rétrolenticulaire de la capsule interne et les radiations optiques pour se terminer dans le cortex visuel primaire.
- Le cortex visuel primaire est situé au-dessus et au-dessous de la scissure calcarine du lobe occipital.
- Le reste du lobe occipital constitue l'aire d'association visuelle.

Le regard

Le terme « regard » est fréquemment utilisé dans la physiologie pour décrire le mouvement coordonné des yeux et du cou. Le regard latéral est contrôlé par la formation réticulée pontique paramédiane, et le regard vertical par le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médial et le noyau interstitiel de Cajal. Le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médial (riMLF) est une portion du faisceau longitudinal médian qui contrôle le regard vertical. Ils se projettent vers les noyaux vestibulaires.

Le regard conjugué se réfère au mouvement des deux yeux dans la même direction au même moment. L'incapacité des yeux de se déplacer dans la même direction au même moment du fait d'une altération de cette fonction s'appelle regard conjugué paralytique, et selon la lésion, la paralysie peut atteindre l'une ou l'autre des directions du regard. Elle peut être associée à une lésion de la formation réticulée pontique ou de noyaux des nerfs oculomoteurs.

On décrit deux types de mouvements oculaires permettant de contrôler le regard : la poursuite et la saccade.

Poursuite

La *poursuite* (ou poursuite lente, *smooth pursuit* en anglais) est la capacité des yeux de suivre facilement un objet en mouvement. C'est l'une des deux manières de contrôler volontairement le regard, l'autre étant les saccades oculaires. La poursuite diffère du réflexe vestibulo-oculaire, qui ne se produit que lors des mouvements de la tête et sert à stabiliser le regard sur un objet stationnaire. Il est extrêmement difficile, voire impossible, de contrôler le regard sans un signal visuel en mouvement. La poursuite de cibles mobiles avec des vitesses de plus de 30°/s a généralement besoin de rattrapages par des saccades. La poursuite est asymétrique : la plupart des êtres humains et les primates ont tendance à réaliser mieux la poursuite horizontale que la poursuite verticale sans faire de saccades de rattrapage. La plupart des êtres humains réalisent mieux la poursuite vers le bas que celle vers le haut. La poursuite est modifiée par le rétrocontrôle visuel en cours.

La poursuite peut être divisée en deux étapes : la poursuite en boucle ouverte et celle en boucle fermée. La poursuite en boucle ouverte est celle qui est mise en jeu lorsque que l'on souhaite suivre un objet en mouvement. Elle dure généralement environ 100 ms. Cette étape est balistique, sans rétrocontrôle pour corriger la vitesse de poursuite en cours. La deuxième étape, dite en boucle fermée, commence 100 ms après le début de la poursuite du mouvement jusqu'à ce que la poursuite cesse. Cette étape est caractérisée par la correction permanente de la vitesse pour compenser le mouvement de l'image sur la rétine. En d'autres termes, si on tente de poursuivre un objet, mais que l'image de cet objet s'éloigne de la fovéa, pendant la poursuite en boucle fermée, le gain de la poursuite va augmenter jusqu'à stabiliser l'image.

Les circuits neuronaux qui sous-tendent la poursuite sont encore un objet de débat. Les signaux de la rétine montent vers le corps genouillé latéral et activent les neurones du cortex visuel primaire. Ce dernier envoie les informations concernant la cible vers le cortex temporal médian, qui répond très sélectivement à des directions du mouvement. Cette aire sensorielle fournit le signal de mouvement, qui peut ou non être poursuivi sans saccades. Une région du cortex frontal, connue en tant que zone de poursuite frontale, décharge lors de poursuites, et peut être stimulée électriquement pour induire des mouvements de poursuite. Le colliculus supérieur décharge également au cours des mouvements de poursuite. Ces deux régions sont probablement impliquées dans la fourniture du signal « *Go* » pour engager la poursuite, ainsi que dans la sélection des cibles à suivre. Ce signal est ensuite relayé par plusieurs noyaux pontiques dorsolatéraux. Les neurones de la protubérance gèrent la vitesse de la poursuite et leur stimulation peut changer cette

vitesse. Ils se projettent vers le vermis et le lobe floculonodulaire du cervelet. Ces neurones codent pour la vitesse cible et sont responsables du profil de vitesse de la poursuite. Le lobe floculonodulaire est également impliqué dans la correction de la vitesse pendant la poursuite. Il se projette vers les motoneurones qui contrôlent les muscles oculomoteurs.

La poursuite nécessite la coordination de nombreuses régions du cerveau, ce qui la rend particulièrement sensible dans certaines affections (schizophrénie, autisme, traumatismes psychologiques). Il existe deux méthodes de base pour l'enregistrement des mouvements de poursuite des yeux et des mouvements oculaires en général. La première, plutôt en usage en recherche, utilise une bobine d'induction qui induit un courant en fonction des mouvements oculaires. La seconde, utilisée chez l'homme, utilise l'illumination infrarouge de la pupille pour suivre la position des yeux avec une caméra.

Saccade

On appelle *saccades* des mouvements rapides simultanés des deux yeux dans la même direction. Celles-ci sont induites par les projections oculaires des lobes frontaux et pariétaux du cerveau, et produisent la fixation, les mouvements oculaires rapides et la phase rapide du nystagmus optocinétique.

Les saccades sont les mouvements les plus rapides produits par le corps humain. Le pic de vitesse angulaire de l'œil au cours d'une saccade atteint jusqu'à 800 à 900°/s. La saccade provoquée par un stimulus inattendu prend normalement environ 200 ms pour démarrer, puis dure environ 20 à 200 ms, en fonction de son amplitude (typiquement 20–30 ms lors de la lecture).

L'amplitude d'une saccade est la distance angulaire de l'œil pendant le déplacement. Pour les amplitudes allant jusqu'à environ 60°, la vitesse d'une saccade dépend linéairement de l'amplitude, puis la vitesse de pointe se stabilise sur la vitesse maximale atteignable par l'œil. Les saccades peuvent pivoter les yeux en horizontal et vertical, mais pas en torsion. Elles peuvent avoir des amplitudes allant jusqu'à 90° (d'un bord de la plage oculomotrice à l'autre), mais dans des conditions normales les saccades sont beaucoup moins amples, et tout déplacement du regard supérieur à environ 20° est accompagné d'un mouvement de la tête géré par le réflexe vestibulo-oculaire de la voie oculocéphalogyre afin de conserver la fovéa sur la cible.

On ne regarde pas une scène fixement, mais au contraire, les yeux se déplacent, explorent rapidement et parcourent une scène pour localiser les parties intéressantes de celle-ci et constituer une « carte mentale » qui lui correspond. L'une des raisons d'être de ces mouvements saccadés exploratoires de l'œil est le fait que seule la fovéa permet une bonne résolution et donc la reconnaissance des objets. En déplaçant le regard, des petites parties d'une scène peuvent être perçues avec une plus grande résolution.

Un autre rôle de la saccade concerne la continuité de vision lors de la poursuite ou lors de l'examen d'une scène. Le nystagmus est caractérisé par la combinaison de phases lentes, qui déplacent l'œil lentement, entrecoupées de phases rapides (*saccade-like*) qui servent à ramener l'œil sur la cible. Si l'on regarde un paysage en tournant lentement la tête, les yeux fixent en fait un point du paysage sur la fovéa, comme expliqué ci-dessus, ce qui entraîne un mouvement des yeux dans le sens contraire du mouvement de la tête. Lorsque les yeux arrivent en bout de champ visuel, une saccade les ramène brutalement vers l'autre extrémité du champ visuel, pour fixer un nouveau point du paysage sur la fovéa. Ainsi, l'observation d'un panorama est en fait l'analyse successive de plusieurs scènes contiguës de ce panorama intégrées au niveau de cartes mentales évoquées ci-dessus. Cela explique pourquoi un travelling continu réalisé avec une caméra ne permet pas de juger correctement d'un panorama, lorsque l'on regarde par exemple un film de vacances.

Enfin, d'autres types de saccades permettent de conserver actifs les photorécepteurs. L'œil vibre imperceptiblement en permanence, oscillant d'avant en arrière à une fréquence d'environ 30 à 70 Hz. Ces microsaccades sont d'infimes mouvements d'environ 20 secondes d'arc (un cinq millième de degré) et sont totalement imperceptibles dans des circonstances normales. Elles servent à rafraîchir l'image reçue par les photorécepteurs. Sans microsaccades, ces derniers s'adapteraient et l'image disparaîtrait après quelques secondes, puisque les bâtonnets et les cônes répondent seulement aux changements de luminance. C'est ce qui fait que les vaisseaux rétiniens qui sont fixes sur la rétine ne sont pas perçus.

Quand un stimulus visuel est perçu pendant une saccade, le sujet reste en mesure de faire une autre saccade pour revenir à cette image, même si elle n'est plus visible. Le cerveau est donc en mesure de mémoriser le mouvement de l'œil, probablement en enregistrant temporairement une copie et en la comparant à l'image souvenir de la cible. C'est ce qu'on appelle la mise à jour spatiale (*spatial updating*).

Fonctions non visuelles du système visuel

Le système visuel est aussi impliqué dans des fonctions sans rapport direct avec le fait de voir.

Équilibration

Le système visuel aide notamment à juger de l'environnement et à garder son équilibre, grâce à l'appréciation de l'espace (position de l'horizon et des objets connus comme étant verticaux, comme les murs, ou les arbres). Cette propriété compense très correctement les éventuelles défaillances du système vestibulaire (voir chapitre 12) ou du cervelet (voir chapitre 18). Ces propriétés sont exploitées lors des examens neurologiques, lorsque l'on demande au sujet de fermer les yeux afin de juger de l'état de l'appareil vestibulaire ou du cervelet sans risque de compensation visuelle du déficit. De nombreux effets spéciaux au cinéma ou dans les parcs d'attraction utilisent également ces propriétés pour créer des illusions.

Synchronisation de l'horloge circadienne

Une autre fonction importante concerne la synchronisation du rythme circadien (environ 24 heures) avec l'alternance jour/nuit. Le rythme circadien implique entre autres une structure hypothalamique appelée noyau suprachiasmatique (NSC), mais aussi d'autres comme l'épiphyse (voir chapitre 23). Le signal synchronisant de l'alternance jour/nuit

vient de la rétine, et suit deux voies. L'une est directe, rétino-hypothalamique, et des axones des cellules ganglionnaires arrivent directement dans la région ventrolatérale du NSC (transmetteurs : glutamate et substance P). La seconde voie est indirecte, rétino-géniculo-hypothalamique, faisant relais au niveau du feuillet intergéniculé thalamique avant d'arriver sur le NSC (transmetteurs : neuropeptide Y et GABA). L'intégrité de la voie directe est indispensable à la synchronisation de l'horloge circadienne, alors que la voie indirecte n'a qu'un rôle modulateur.

Explorations fonctionnelles de la vision

L'exploration fonctionnelle de la vision se fait chez l'ophtalmologiste, et dans les laboratoires d'explorations fonctionnelles du système nerveux.

Champ visuel

Le champ visuel normal de l'œil adulte, mesuré à partir du centre de l'œil, s'étend jusqu'à une limite de 60° vers le haut et vers le nez, mais atteint 70° en bas et 100° vers l'extérieur.

Le champ visuel peut être altéré dans plusieurs affections de l'œil ou des voies nerveuses qui conduisent de l'œil aux aires visuelles du cerveau (maladies du nerf optique, etc.) (voir figure 13.15).

Chacun d'entre nous a de façon normale dans son champ visuel la tache aveugle. C'est une zone dépourvue de vision, mais dont nous n'avons pas conscience, qui correspond sur le plan anatomique au début du nerf optique.

Mesurer le champ visuel, c'est déterminer les limites du champ de perception de chaque œil. Pour cela, on utilise un appareil : coupole de Goldman ou appareil à champ visuel automatisé. Le patient regarde un point central fixe et doit appuyer sur un bouton lorsqu'il voit une lumière périphérique et fugace. On obtient un schéma qui montre l'étendue du champ visuel. Des troubles du champ visuel existent dans de très nombreuses maladies. Ils se traduisent par une ou plusieurs zones dans lesquelles l'œil voit moins bien ou ne voit pas du tout. En général, la forme et la localisation de ces zones renseignent sur la cause, mais souvent d'autres examens complémentaires sont utiles. Le champ visuel fait partie de la surveillance régulière des glaucomes.

Tomographie par cohérence optique

L'OCT pour *optical coherence tomography* (tomographie par cohérence optique) est un examen permettant la visualisation du fond d'œil en envoyant un petit faisceau lumineux permettant de réaliser une grande quantité de coupes transversales de la rétine grâce à la technologie de cohérence optique. Ces nombreuses coupes permettent de voir la rétine en coupe et de bien observer ses différentes composantes, et de voir s'il existe des dépôts pathologiques, des plissements, etc. (figure 13.28). Son complément, l'OCT-A ou angio-OCT permet la visualisation du flux vasculaire selon la couche de rétine étudiée, et fournit des informations morphologiques sur les vaisseaux normaux ou pathologiques, comme les néovaisseaux dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA]).

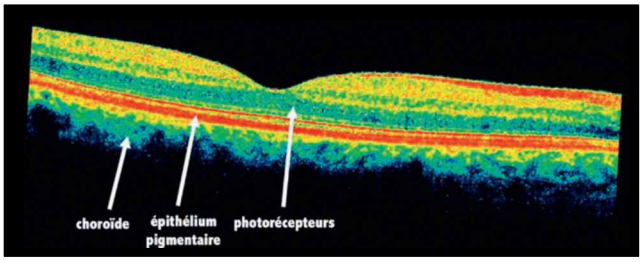


Figure 13.28 **Image OCT de rétine normale.**

Électro-oculographie

L'*électro-oculographie* (EOG) consiste à mesurer l'évolution du potentiel de repos de la rétine en fonction des conditions d'éclairement (obscurité et éblouissement). L'EOG étudie la fonction de l'épithélium pigmentaire et de l'article externe des photorécepteurs. Sa principale indication chez l'enfant et le jeune adulte est le diagnostic de la maladie de Best (dystrophie maculaire génétique bilatérale, ou dystrophie vitelliforme juvénile, qui entraîne une baisse tardive de la vision). Il est rarement réalisable de façon fiable avant l'âge de 6 ans.

L'EOG nécessite la pose de quatre petites électrodes aux bords externe et interne de chaque œil. L'enregistrement consiste à recueillir les réponses obtenues par un mouvement de va-et-vient des yeux entre deux repères lumineux rouges. Lorsque le patient effectue des mouvements oculaires horizontaux, la différence de potentiel varie proportionnellement au potentiel de repos et à l'amplitude des mouvements. Si les mouvements sont d'amplitude constante, les variations d'amplitude des signaux sont directement proportionnelles à celles du potentiel de repos. La bonne réalisation de l'examen suppose donc la coopération du sujet, l'intégrité des fonctions oculomotrices et l'intégrité de la fixation. Chez un sujet normal, l'amplitude des signaux enregistrés se modifie lors du passage de l'obscurité à la lumière. La réponse la plus fréquemment étudiée est l'oscillation lente. Elle est classiquement étudiée lors d'une phase d'obscurité suivie d'une phase d'éblouissement.

Électrorétinographie

L'*électrorétinographie* (ERG) étudie la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse et peut fournir un test objectif et quantitatif de la fonction des couches externes de la rétine. L'ERG est une technique d'enregistrement qui permet d'enregistrer le potentiel existant entre la cornée et le pôle postérieur de l'œil. Elle est indispensable pour diagnostiquer une rétinopathie chez

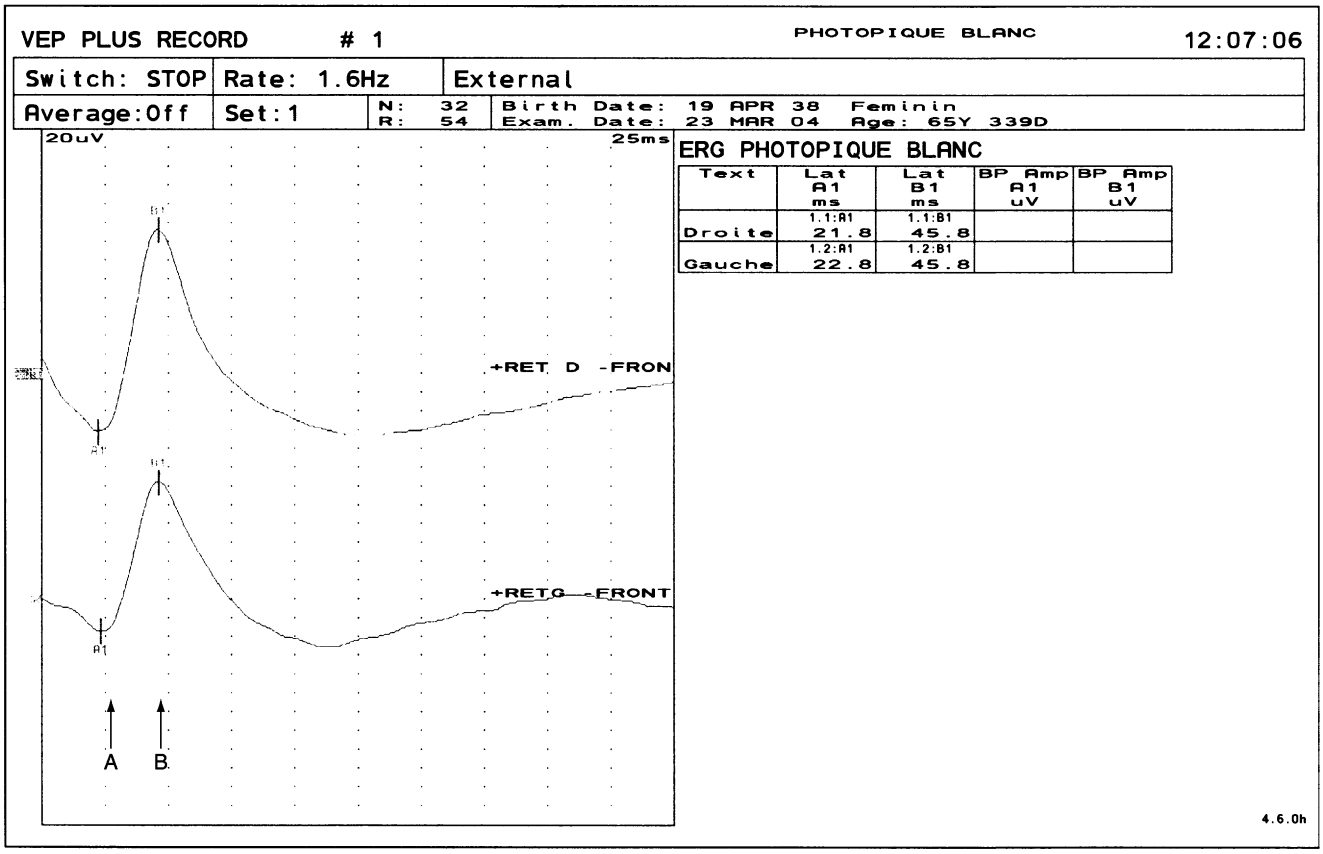


Figure 13.29 Électrorétinogramme normal. Les ondes A et B sont notées par les petits traits verticaux sur les courbes, au niveau des deux flèches A et B.

des patients qui ont un comportement de cécité, un nystagmus ou une acuité visuelle basse non explicable par l'examen ophtalmologique clinique, c'est-à-dire quand le fond d'œil est normal ou quand l'atteinte de la fonction visuelle ne paraît pas correspondre à l'anomalie visible au fond d'œil.

L'enregistrement de l'ERG est réalisé sur un œil dont les pupilles sont dilatées, ce qui permet d'obtenir un éclairement uniforme de la rétine. Les stimulations lumineuses se font dans une coupole permettant une illumination rétinienne en champ total. On pose des électrodes cornéennes avec un collyre anesthésique afin d'améliorer le confort. Le patient est allongé dans un fauteuil dans une pièce semi-obscure. Les deux yeux sont stimulés en même temps grâce à un flash qui génère des éclairs intenses de couleurs différentes (successivement blanc, bleu et rouge). Une deuxième série de flashs est parfois pratiquée après 10 minutes d'adaptation à l'obscurité. En cas d'utilisation de stimulations de faible fréquence, deux déflections sont enregistrées ; une onde négative, l'onde a, attribuée à l'activité de l'article externe des photorécepteurs, et une onde positive, l'onde b, qui prend son origine dans les couches internes de la rétine (figure 13.29).

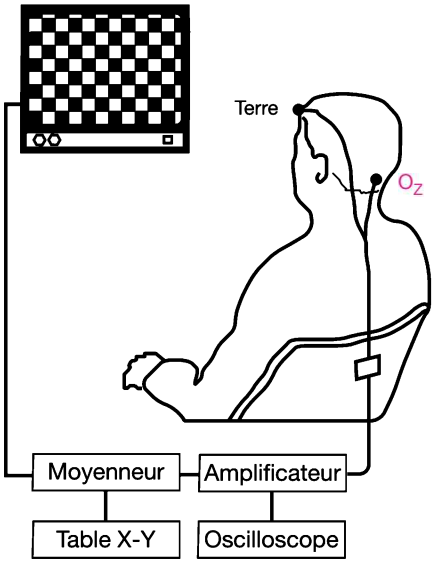
L'ERG est actuellement essentiellement utilisé dans la surveillance des atteintes de l'épithélium pigmentaire (rétinite pigmentaire) par les antipaludéens de synthèse (Plaquenil®).

Potentiels évoqués visuels

On étudie les potentiels évoqués visuels (PEV) en enregistrant les modifications de l'activité cérébrale liées à une stimulation sensorielle visuelle. Ces modifications sont enregistrées par des électrodes de surface sous forme de champs électriques (voir chapitre 22). Le PEV normal comporte une onde positive survenant environ 100 ms après le stimulus. Pour cette raison, elle est appelée P100 (figure 13.30).

Les PEV ont deux types d'indication :

- ophtalmologique : devant toute baisse brutale de l'acuité visuelle ou à la recherche d'une atteinte du nerf optique (névrite optique rétrobulbaire de la sclérose en plaques) ;
- neurologique : lors de la recherche ou du bilan de maladies neurologiques pouvant avoir un retentissement sur les voies optiques intracérébrales (sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens, etc.).



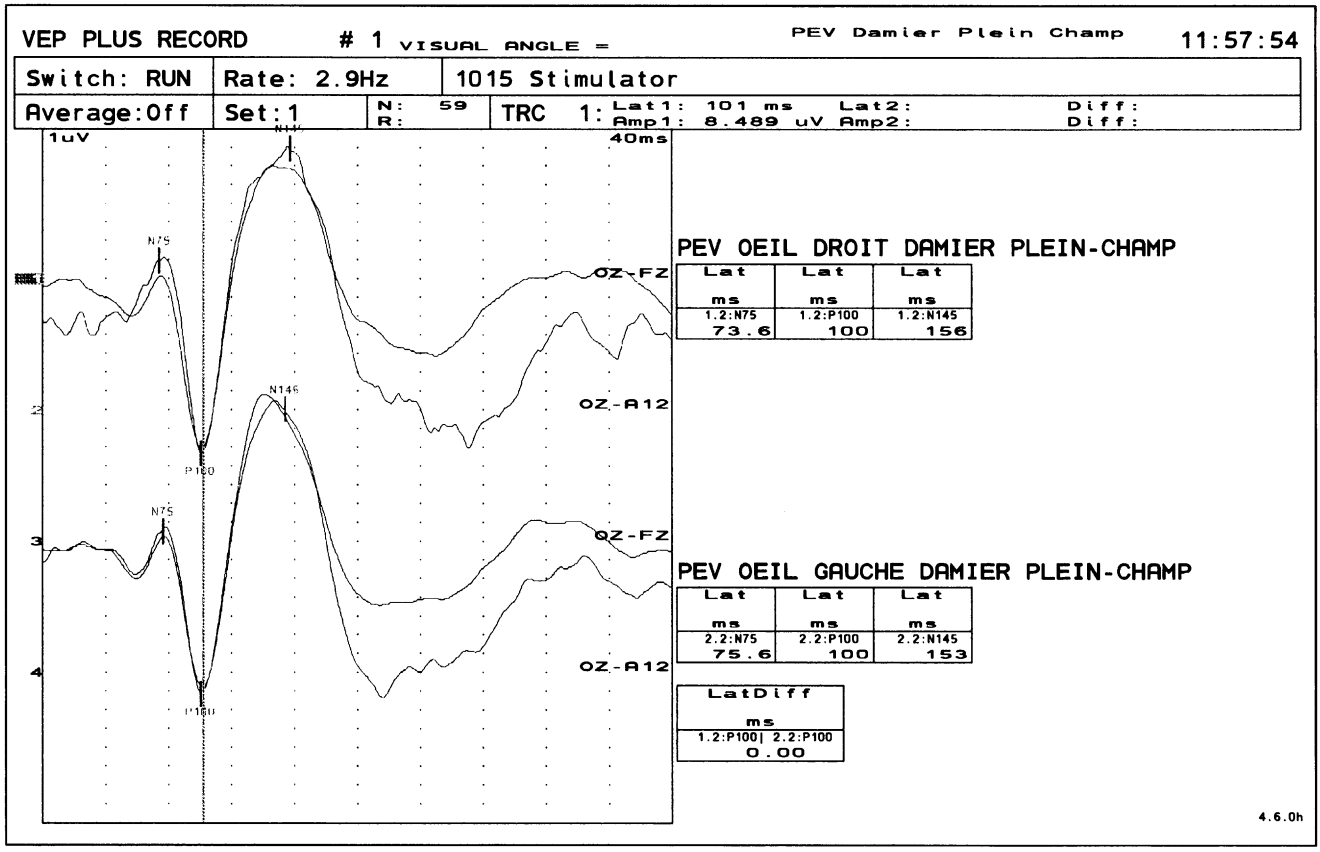


Figure 13.30 Potentiel évoqué visuel. En bas : schéma du dispositif d'enregistrement avec le sujet devant le damier et la position des électrodes sur le scalp. En haut : PEV normal. La ligne verticale est positionnée à 100 ms de latence après le stimulus visuel.

En pratique, le patient est assis et des électrodes sont fixées à l'aide d'une pâte conductrice sur le cuir chevelu, les lobes des oreilles et le front. Chaque œil est exploré séparément. Deux types de stimulation peuvent être utilisés : l'inversion d'un damier noir et blanc sur un écran de télévision ou une série de flashs lumineux émis par des lunettes équipées de diodes. Les PEV renseignent sur le fonctionnement des voies nerveuses optiques à partir du nerf optique jusqu'aux structures intracérébrales. Les modifications de latence et d'amplitude des PEV indiquent l'existence de lésions des voies optiques. Selon le type de modification enregistrée, les PEV permettent également de localiser le niveau de la lésion et le côté lésé.

Affection	Image vue par le sujet
Champ visuel normal. La vision périphérique est bonne.	
Rétinite pigmentaire. Tout le champ visuel périphérique se rétrécit peu à peu pour finir par donner une vision «tubulaire».	
Glaucome : les premiers déficits se font sur la périphérie nasale du champ visuel (scotome arciforme).	
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le champ central disparaît (scotome central).	
Atteintes de la voie optique rétrochiasmatique (en arrière du chiasma optique). La moitié du champ visuel est perturbée pour les deux yeux (hémianopsie latérale homonyme).	

Figure 13.31 Modifications du champ visuel pour quelques affections du système visuel.

Déficits du champ visuel

Les maladies du globe oculaire (cataracte, hémorragie intra-oculaire, décollement de la rétine) et du nerf optique (sclérose en plaques et tumeurs du nerf optique) entraînent une perte de la vue dans l'œil concerné (*cécité monoculaire*). Une compression du chiasma optique par une tumeur hypophysaire adjacente entraîne une *hémianopsie bitemporale*. Les lésions vasculaires et néoplasiques de la bandelette optique, de la radiation optique ou du cortex occipital produisent une *hémianopsie homonyme* controlatérale (figure 13.31).

La *rétinopathie pigmentaire* est une maladie métabolique héréditaire des photorécepteurs et des cellules pigmentaires rétiniennes. Elle se manifeste par une cécité nocturne progressive, un rétrécissement du champ visuel périphérique et une pigmentation de la rétine, visible à l'ophtalmoscopie.

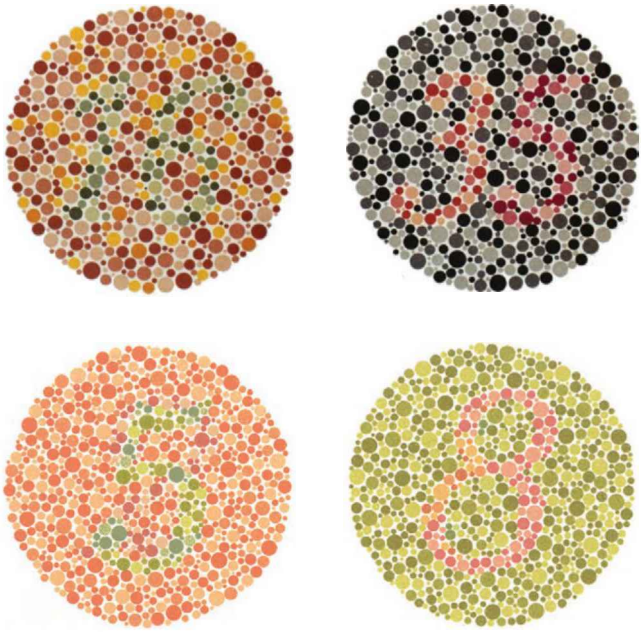


Figure 13.32 Exemples de disques d'Ishihara pour l'exploration des dyschromatopsies. En haut : un sujet normal voit un 16 à gauche et un 35 à droite. En bas, à gauche : le 5 normalement visible devient un 2 chez certains dyschromates et le 8 devient un 3 chez d'autres.

Illusions d'optique

Une illusion d'optique est une interprétation erronée d'une perception sensorielle. L'image physique formée au fond de l'œil sur la rétine est prétraitée localement puis transmise au cerveau sous forme de messages codés. Certaines illusions proviennent du prétraitement rétinien, mais la grande majorité provient de l'interprétation qu'en fait le cerveau, qui peut parfois être ambiguë. Ces « erreurs » d'interprétation produisent des illusions d'optique, qui ne sont pas perçues de la même façon par tous les individus, car tout le monde n'a pas le même « vécu », ni les mêmes images en mémoire. Les illusions sont les témoins des mécanismes de la vision. Ces illusions peuvent être le résultat d'une stimulation des photorécepteurs rétiniens, qui peuvent subir des phénomènes de fatigue mais surtout d'une construction mentale, à partir des messages nerveux reçus, parfois erronés, du fait de l'interprétation d'images sensées, même si elles ne le sont pas. Cela conduit l'observateur à amplifier des contrastes, créer des contours, couleurs, perspectives, reliefs, mouvements, en fonction de ce qu'il a préalablement mémorisé.

Les illusions opticogéométriques (figure 13.33) sont induites par des figures géométriques qui donnent lieu à des erreurs d'estimation, de dimension, d'interprétations, de courbure, de direction, etc. Dans ce type d'illusion, on décrit un élément « inducteur » qui provoque la déformation, et un élément « test » qui la subit. Dans la figure de Zöllner, les petites lignes horizontales et verticales forment l'élément inducteur et les lignes obliques, l'élément test, qui ne paraissent pas parallèles alors qu'elles le sont.

L'illusion donne des indications sur les stratégies utilisées par le cerveau pour tenter de traiter intelligemment les données sen-

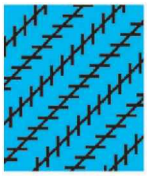
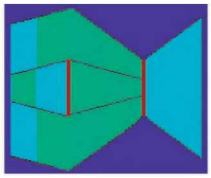
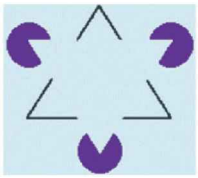
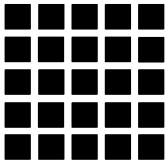
				
Illusion de Zöllner *Les lignes obliques sont parallèles*	Illusion de perspective *Les deux lignes rouges verticales sont de même longueur*	Illusion de Titchener *Les deux disques rouges sont de même diamètre*	Illusion du triangle de Kanitza *Il n'existe pas de triangle blanc à pointe en bas*	Illusion de Herman *Il n'y a pas de ronds gris aux intersections des lignes blanches*

Figure 13.33 Quelques illusions d'optique.

sorielles. Les illusions sont du domaine perceptif et n'ont rien à voir avec la pensée ou le raisonnement. Les illusions ne naissent pas dans la rétine ; elles apparaissent presque aussi nettement lorsque l'élément inducteur est placé devant un œil et l'élément test devant l'autre œil. Elles prennent donc naissance dans le système visuel, là où convergent pour la première fois les informations en provenance de chaque œil. En revanche, l'illusion de Herman, qui fait croire qu'il existe des taches grises au croisement des lignes blanches, se construit au niveau de la rétine, du fait de l'inhibition latérale due aux cellules horizontales (elle est d'ailleurs reproduite dans des expériences de simulation en neurobiologie numérique où seule la rétine est simulée).

Le système gustatif

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Rôle du goût 179
Stimulus 179
Organe du goût 179
Papilles et bourgeons du goût 180
Transduction 181
Récepteurs 182
Codage de l'information 182
Voies et centres gustatifs 183
Modification du goût 183
Le goût est peu dissociable de l'odorat 183
Exploration des troubles du goût 184

L'homme est en permanence stimulé par des molécules chimiques libérées dans l'environnement. Celles-ci sont détectées par des récepteurs qui sont des chémocepteurs. Elles sont détectées soit à la suite d'un contact direct – c'est comme cela que fonctionne la gustation –, soit à distance, comme pour l'olfaction. Ces deux sens sont globalement appelés sens chimiques. Chez l'homme, le système gustatif est très développé du fait que, l'homme étant omnivore, il doit reconnaître une grande palette de goûts différents. D'un point de vue phylogénétique, le système gustatif est issu des systèmes sensoriels primitifs. Si, actuellement, le système gustatif sert essentiellement à goûter, originellement, il participait au comportement complexe de recherche de nourriture.

Rôle du goût

Les hommes sont omnivores et, dès le début, ils ont dû faire la différence entre des nourritures potentielles et des toxiques. Ils ont donc, pour assurer leur survie, développé un système de la détection du goût performant. La réaction d'éviter les substances amères ou acides vient du fait que la plupart des substances amères sont mauvaises pour l'organisme (poisons) et que la nourriture avariée devient acide. Goûter protège ainsi contre les poisons. D'un autre côté, nous aimons le goût du sucre parce que l'organisme a un besoin absolu d'hydrates de carbone (sucres, etc.). De même, le goût pour le sel vient du fait que nous devons avoir du chlorure de sodium (sel commun) dans notre régime. Enfin, nous avons un besoin absolu de protéines, et les acides aminés sont les constituants des protéines, et c'est le rôle des récepteurs à l'umami, qui donne le goût de la viande, riche en acides aminés.

Stimulus

Les stimuli activant les récepteurs du goût sont des molécules de substances organiques et inorganiques, principalement non volatiles, et solubles dans la salive. La source du stimulus doit être proche des, ou en contact direct avec les récepteurs. Le nombre de stimuli discernables est faible (cinq), et la sensibilité absolue est assez faible (il faut en moyenne plus de 10^{16} molécules par millilitre pour assurer une détection). Le goût est un sens de contact.

Goûts de base

Le nombre des substances chimiques est infini, et donc la variété des saveurs est incalculable. Il semble que nous ne reconnaissons que quelques goûts de base. On en décrit classiquement quatre qui sont le salé, l'acide, le sucré et l'amer. On décrit maintenant chez l'homme un cinquième goût, moins familier, l'umami, qui signifie « délicieux » en japonais, et qui est en fait le goût du glutamate (le glutamate de sodium est utilisé en cuisine japonaise). La correspondance entre la chimie et le goût est généralement évidente (les acides sont acides, les sels salés, les sucres sucrés), mais ce n'est pas toujours vrai. Le sel (NaCl) peut paraître sucré à faible concentration, des acides aminés peuvent être très sucrés (comme l'aspartame, constitué de deux acides aminés). Les seuils de détection de ces substances varient en fonction de la molécule considérée. Ainsi, la quinine, amère, est détectée à partir d'une concentration de 8 mM, alors que la saccharine, sucrée, est détectée à partir d'une concentration de 23 mM.

Organe du goût

La langue est l'organe du goût principal, mais d'autres parties de la bouche – le palais, le pharynx et l'épiglotte – sont également impliquées. L'odeur de ce que nous mangeons passe par le pharynx, dans la cavité nasale, où elle est détectée par les récepteurs olfactifs. L'odorat est donc également fortement impliqué dans le goût, et toutes ces informations sont intégrées pour conduire à la reconnaissance des saveurs. Classiquement, les goûts de base correspondent à l'activation de quatre types élémentaires de récepteurs. Ces

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

récepteurs sont classiquement localisés dans des régions différentes de la langue, ce qui confère une sensibilité d'ensemble à ces régions : la pointe de la langue est plus sensible aux substances sucrées, les bords aux stimuli salés, la partie médiane externe aux stimuli acides et la base de la langue aux stimuli amers (figure 14.1). Néanmoins, on sait actuellement que ces régions ne sont pas aussi spécifiques qu'on le pensait, et qu'en fait toutes les régions de la langue peuvent être sensibles à tous les goûts de base, mais quelques secteurs sont en effet plus sensibles à certains goûts que d'autres.

La sensibilité à tout le goût est donc distribuée à travers la langue entière et à d'autres régions de la bouche où il y a des bourgeons de goût (épiglotte, voile du palais), qui sont les récepteurs du goût. Pour pouvoir être perçues, les substances doivent être dissoutes dans la salive. Celle-ci contient une protéine capable de se combiner avec de nombreuses substances, et est ainsi capable de transporter ces substances jusqu'aux récepteurs sensoriels, où s'opère la transduction.

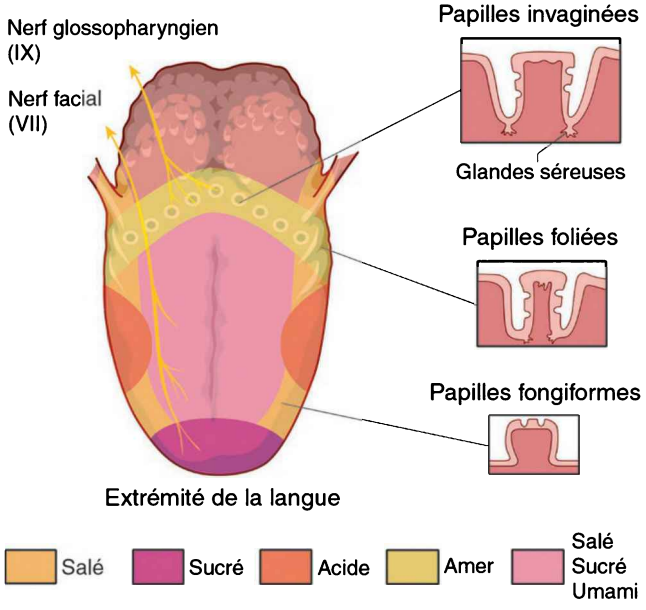


Figure 14.1 Zones gustatives de la langue et localisation des papilles du goût.

Papilles et bourgeons du goût

Les bourgeons du goût sont situés dans toute la cavité buccale, sur l'épithélium dorsal de la langue où ils sont les plus nombreux (4 600 bourgeons, tous types confondus sur la langue), dans le pharynx, l'épiglotte laryngée et à l'entrée de l'œsophage.

Les bourgeons du goût sont des agrégations de 30 à 100 cellules réceptrices neuroépithéliales, allongées (50–60 µm de hauteur, 30–70 µm de largeur), qui sont incluses dans les spécialisations de l'épithélium environnant, nommées papilles. À l'apex du bourgeon du goût, des microvillosités dépassent dans le milieu buccal par une petite ouverture, le pore de goût. Juste au-dessous de l'apex du bourgeon de goût, les cellules du goût sont connectées par des jonctions serrées. Les cellules réceptrices des bourgeons du goût sont soutenues par des cellules basales qui jouent un rôle dans la transmission de l'information et dans le renouvellement des récepteurs. À la base du bourgeon du goût, les dendrites des neurones secondaires envahissent le bourgeon et se ramifient fortement, chaque fibre faisant synapse avec les multiples cellules réceptrices.

Il existe plusieurs types de papilles (figure 14.2) :

- les *papilles fungiformes* sont situées sur la partie la plus antérieure de la langue et contiennent généralement un à plusieurs bourgeons de goût. Elles sont innervées par la corde du tympan, branche du nerf facial (VII), et responsables des goûts salé et sucré. Ces papilles apparaissent comme des taches rouges sur la langue parce qu'elles sont fortement vascularisées. Il y a environ 200 papilles fungiformes sur la langue qui totalisent environ 1 120 bourgeons du goût. Les papilles à l'avant de la langue ont plus de cellules du goût (1 à 18), comparées à celles de la mi-région (1 à 9) ;

Figure 14.2 À gauche : papille du goût de type fongiforme. Au centre : papille du goût de type invaginé ou caliciforme. À droite : des bourgeons du goût dans lesquels on distingue distinctement les cellules réceptrices du goût. *Source : avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

- les *papilles foliées* sont situées sur le bord postérieur de la langue. Elles sont principalement sensibles au goût acide. Elles sont innervées par le nerf glossopharyngien (IX). On compte entre 5 et 6 papilles foliées par côté de la langue, qui comprennent chacune environ 120 bourgeons ;
- les *papilles invaginées* sont des grosses papilles entourées d'un sillon les séparant du mur environnant. Elles forment le V lingual. Les bourgeons sont situés sur le bord interne du sillon des papilles, et confèrent une sensibilité à l'amer aux deux tiers postérieurs de la langue. Ils sont innervés par le nerf glossopharyngien (IX). On compte de 10 à 13 papilles invaginées sur la langue, avec 250 bourgeons du goût par papille ;
- on décrit également des *papilles filiformes,* qui ont un rôle mécanique et non gustatif.

En outre il y a 2 500 bourgeons du goût sur l'épiglotte, le pharynx palatin, laryngé et le voile du palais. Le nombre de bourgeons de goût diminue avec l'âge.

Autres cellules des papilles de goût

On trouve également d'autres cellules au niveau des papilles du goût :

- les *cellules support* qui contiennent les microvillosités, et semblent sécréter des substances dans la lumière du bourgeon de goût ;
- les *cellules basales* qui se différencient en de nouvelles cellules réceptrices. Elles sont dérivées de l'épithélium environnant. Les cellules réceptrices sont ainsi sans interruption remplacées tous les 10 jours.

Transduction

Il existe cinq goûts de base : salé, acide, sucré, amer et umami, correspondant à des mécanismes de transduction différents (figure 14.3).

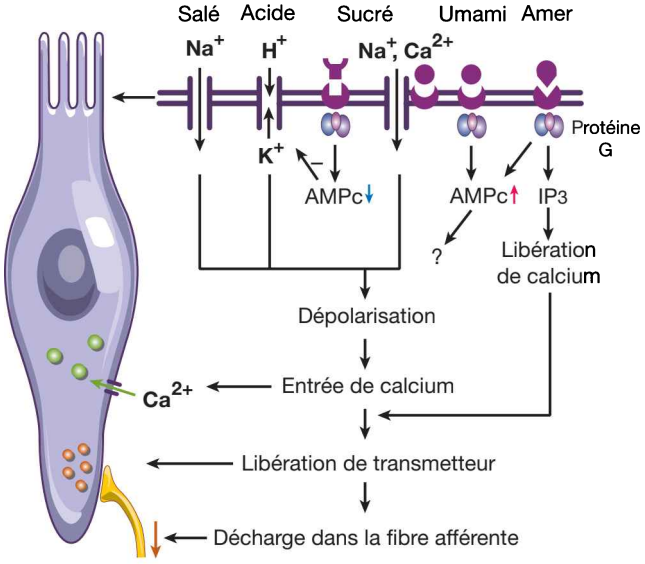


Figure 14.3 Les mécanismes de transduction des cinq différents goûts de base.

Goût salé

La transduction des stimulations par les substances salées (NaCl) s'effectue directement à partir du passage d'ions Na^+ au travers de la membrane des cellules réceptrices. L'entrée de Na^+ cause une dépolarisation qui entraîne l'entrée de Ca^{++} par les canaux calciques voltage-dépendants, qui mobilise et libère le neurotransmetteur à la base de la cellule.

Goût acide

Le goût acide provient des protons (H^+). Les ions H^+ entrent directement au travers de la membrane des cellules réceptrices, sans intervention de récepteurs membranaires spécifiques. Ils bloquent alors les canaux voltage-dépendants Na^+, Ca^{++} et K^+. La répartition de ces canaux à la surface de la membrane des cellules est telle que les canaux potassiques, localisés dans la région apicale, sont plus facilement bloqués que les canaux Na^+ et Ca^{++} localisés au pôle basolatéral. Les ions H^+ agissent donc essentiellement en fermant les canaux potassiques, ce qui provoque une dépolarisation de la cellule, une entrée de calcium et la libération de neuromédiateur.

Goût sucré

Les substances sucrées (glucose, sucrose et d'autres hydrates de carbone) se combinent avec des récepteurs membranaires spécifiques de type « récepteur à second messager ». La liaison au récepteur membranaire provoque l'activation d'une adényl-cyclase, ce qui augmente le taux intracellulaire d'AMPc qui va provoquer la fermeture d'un canal potassique normalement ouvert au repos, ce qui entraîne une dépolarisation de la cellule. La dépolarisation induite entraîne une entrée de calcium et la libération de médiateur.

Goût amer

Les substances amères agissent sur des récepteurs spécifiques qui provoquent la mobilisation du Ca^{++} des réserves intracellulaires, soit par la voie de l'IP_3, soit par celle de l'AMPc. Cette augmentation du taux intracellulaire de calcium provoque alors la libération de neuromédiateur au pôle basal du récepteur.

Goût umami

Le goût umami est celui de certains acides aminés (par exemple le glutamate, l'aspartate et les composés dérivés). Le glutamate se fixe sur un récepteur métabotropique du glutamate (mGluR4) et active une G-protéine, ce qui élève le taux de Ca^{++} intracellulaire. Le glutamate monosodique, qui est ajouté à beaucoup d'aliments pour augmenter leur goût (et qui est l'ingrédient principal de la sauce de soja), stimule ainsi ces récepteurs. Mais il excite également les récepteurs ionotropiques du glutamate (ou récepteur NMDA), liés à un canal sodique. Une fois activés par ces composés au goût d'umami, les canaux sodiques s'ouvrent, dépolarisant

de ce fait la cellule, entraînant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, et donc la libération de neurotransmetteur.

Récepteurs

Les récepteurs des goûts sucré, umami et amer ont été clonés. Les récepteurs amers expriment T2Rs ; ils sont exprimés en petits sous-ensembles dans toutes les papilles de goût, mais fortement dans les papilles invaginées. Les récepteurs aux goûts sucré et umami sont composés d'une combinaison de différentes sous-unités, codées par une petite famille de gènes *T1R* (T1R2+3 pour le sucré et T1R1+3 pour l'umami). L'umami est négocié par les récepteurs mGluR4 et T1R1+3.

Le récepteur au sel (canal épithélial de sodium [Na]) est exprimé de manière omniprésente, mais est seulement fonctionnel sur la langue antérolatérale.

Le goût acide ne passe pas par un récepteur, mais provient de l'entrée directe de H^+ dans la cellule, en passant soit par des canaux sodiques, soit par un canal de proton.

Codage de l'information

On a vu que ces récepteurs sont localisés dans des régions différentes de la langue. Ils sont regroupés par modalité, ce qui confère une sensibilité d'ensemble préférentielle à ces régions : la pointe de la langue est plus sensible aux substances sucrées et umami, les bords aux stimuli salés, la partie médiane externe aux stimuli acides et la base de la langue aux stimuli amers (voir figure 14.1). La sensibilité gustative est liée à l'activité de l'ensemble des récepteurs mis en jeu (on parle de *pattern* d'activité), puisque chaque fibre reçoit plusieurs types de récepteurs et donc répond à plusieurs types de stimuli (figure 14.4). Ce *pattern* correspond à l'activation de quatre types élémentaires de récepteurs, sensibles aux cinq qualités de base : sucré, umami, salé, acide et amer. En pratique, une fibre répond à toutes les modalités gustatives, mais avec une fréquence plus ou moins importante. Le *pattern* d'une fibre est donc la manière dont elle décharge pour les cinq modalités. La figure 14.5 montre la fréquence de décharge moyenne de quatre fibres différentes (A, B, C, D) pour cinq types de goûts.

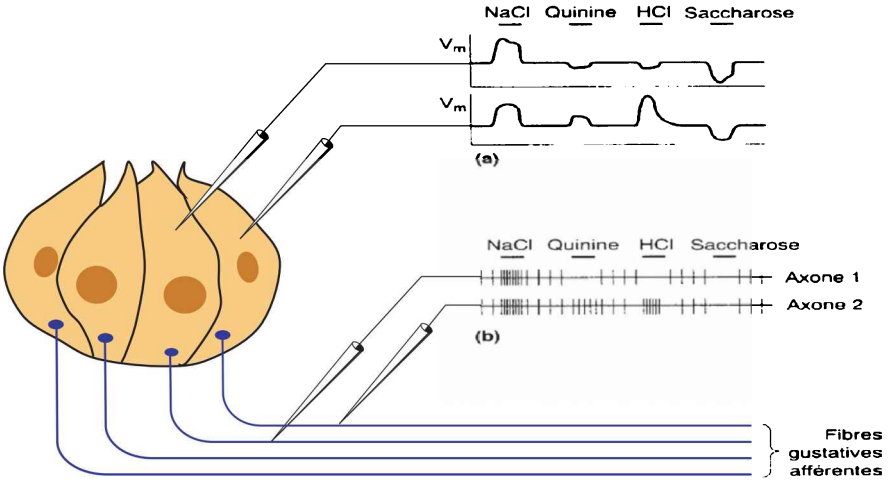


Figure 14.4 Codage de l'information. On a représenté un bourgeon du goût, avec deux cellules qui ont une électrode intracellulaire (en haut) et ce qui est enregistré sur la fibre secondaire (en bas) lorsque des substances différentes sont appliquées. Les cellules sont dépolarisées ou hyperpolarisées en fonction de la substance présentée. Les fibres efférentes présentent des potentiels d'actions en fonction de la substance.

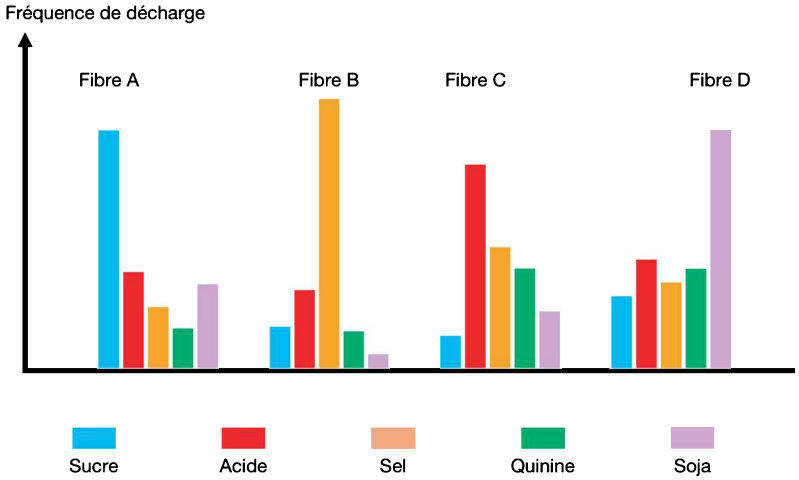


Figure 14.5 Codage des goûts. Fréquence de décharge pour quatre fibres différentes lors de la présentation de 5 goûts différents. On constate que toutes les fibres déchargent pour toutes les substances, mais avec une fréquence de décharge différente pour chaque substance. Chaque fibre présente néanmoins une fréquence de décharge privilégiée pour une substance donnée.

Voies et centres gustatifs

Les cellules réceptrices du goût n'ont pas d'axone. Elles libèrent un neuromédiateur qui fait décharger les dendrites du neurone secondaire. L'information est ensuite transmise via les cellules des ganglions des nerfs crâniens VIIbis (corde du tympan, une branche du nerf facial intermédiaire de Wrisberg), IX (glossopharyngé) et X (vague ou pneumogastrique) pour ce qui vient de l'épiglotte.

Les informations gustatives sont transmises depuis les récepteurs gustatifs jusqu'au complexe du tractus solitaire, dans le bulbe, où elles font un premier relais, puis de là elles montent jusqu'à la région gustative du gyrus postcentral, après avoir fait relais dans le noyau ventral postérieur médian (VPM) du thalamus (figure 14.6A). L'aire de projection des informations gustatives se situe en position ventrale antérieure de la représentation somesthésique de la langue. Cependant, contrairement aux informations somesthésiques, les informations gustatives se projettent sur le cortex homolatéral et non controlatéral. Il constitue la zone gustative primaire, située au-dessus d'une zone gustative secondaire (figure 14.6B). L'information est également transmise à l'hypothalamus, à l'amygdala et à l'insula, donnant la composante affective du goût, responsable des réponses comportementales, par exemple aversion, sécrétion gastrique. Le décodage central des informations s'effectue comme pour les autres systèmes sensoriels par une intégration entre les informations provenant de plusieurs fibres sensorielles, elles-mêmes sensibles à différents composés. En particulier, les sensations olfactives et gustatives sont étroitement liées, et jouent un rôle important dans le contrôle de la prise de nourriture et de boisson, et donc dans la survie (à titre d'exemple, la recherche de substances salées devient particulièrement importante lors d'un dysfonctionnement des glandes corticosurrénales).

Modification du goût

Le goût présente une adaptation presque complète à un stimulus : la perception d'une substance disparaît en quelques secondes. Le goût peut être supprimé par les anesthésiques locaux appliqués sur la langue. L'amiloride, un bloqueur des canaux sodiques, réduit le goût de sel chez l'homme, et l'adénosine monophosphate (AMP) peut bloquer l'amertume de plusieurs agents amers. Des composés naturels peuvent modifier les goûts, comme l'acide gymnémique (un produit du gymnéma, un arbre indien) qui diminue la perception sucrée par inhibition compétitive avec le récepteur au sucre. Les artichauts ont l'effet opposé, augmentant le goût sucré (les composés actifs étant alors les acides chlorogénique et cynarin) par la suppression des récepteurs à l'acide et à l'amer. Enfin, il ne faut pas négliger la composante hédonique, qui détermine l'aversion ou l'attrait que l'on peut avoir pour un aliment. Cela est génétiquement déterminé, mais aussi influencé par l'expérience du sujet, que ce soit au niveau individuel ou culturel.

Le goût est peu dissociable de l'odorat

Le goût est principalement une question d'odeur. Les yeux fermés et le nez bouché, il est difficile de faire la différence entre le café et le thé, le vin rouge et blanc, le cognac et le whisky. De même, avec le nez bouché, on ne peut pas faire la différence entre la pomme râpée et l'oignon râpé. En fait, la reconnaissance des aliments repose sur leur saveur, qui est une combinaison de goût, d'odeur, de texture (sensation de contact) et éventuellement de température.

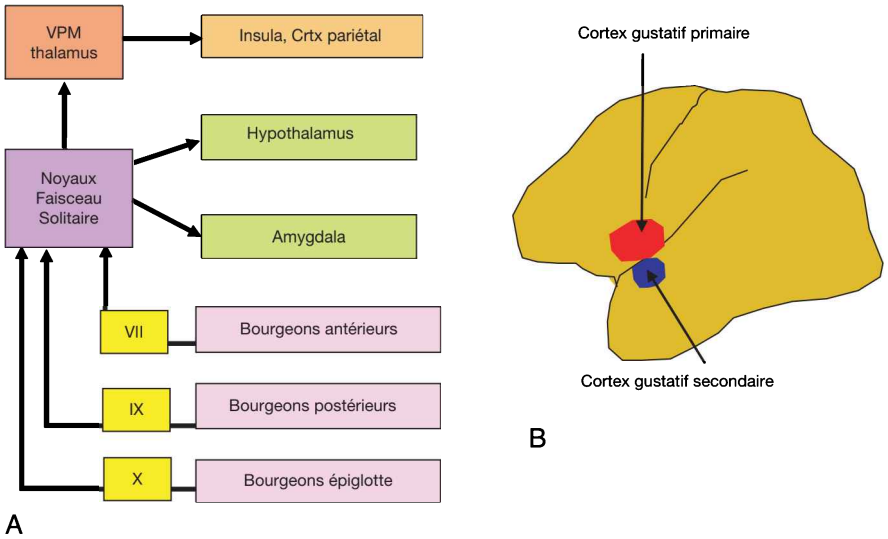


Figure 14.6 Les voies et centres nerveux de la gustation. A. Les voies nerveuses. **B.** Localisation anatomique des aires gustatives primaire et secondaire.

Exploration des troubles du goût

Les troubles du goût sont appelés dysgueusies. Ceux-ci correspondent à une modification de la perception gustative : l'agueusie est la perte totale et l'hypogueusie la diminution de la sensibilité gustative. Il en existe deux types d'exploration fonctionnelle :

- l'électrogustométrie, qui stimule électriquement la langue et permet de mesurer des seuils gustatifs ;
- les tests gustatifs chimiques, comme le test des 3 gouttes, où une des gouttes contient une solution stimulante et pas les deux autres. Les quatre goûts de base sont testés sur l'ensemble de la langue.

Les causes les plus communes de dysgueusies sont le tabagisme, le diabète, la chimiothérapie, la radiothérapie, les affections de la muqueuse linguale, la malnutrition et certains médicaments.

Chapitre 15

Le système olfactif

Jean-François Vibert

PLAN DU CHAPITRE

Rôle de l'olfaction 185
Récepteur olfactif 185
Bulbe olfactif 188
Voies olfactives centrales 189
Variations physiologiques de l'olfaction 189
Fonctions non olfactives de l'olfaction 190
Exploration de la fonction olfactive 191

L'homme est en permanence stimulé par des molécules chimiques libérées dans l'environnement. Celles-ci sont détectées par des récepteurs qui sont des chémocepteurs. Elles sont détectées soit à la suite d'un contact direct – c'est comme cela que fonctionne la gustation –, soit à distance, comme pour l'olfaction. Ces deux sens sont globalement appelés sens chimiques. Chez l'homme, le système olfactif est relativement peu développé du fait de l'importante socialisation, qui minimise la signification vitale des odeurs. D'un point de vue phylogénétique, le système olfactif est issu des systèmes sensoriels primitifs. Si, actuellement, le système olfactif sert essentiellement à sentir, originellement, il participait au comportement complexe de recherche de nourriture ou d'un partenaire sexuel.

Rôle de l'olfaction

Avec le système olfactif, nous prélevons notre environnement pour information. Nous examinons sans interruption la qualité de l'air que nous respirons ; cela nous alerte vis-à-vis de dangers potentiels (par exemple la fumée), mais aussi nous apporte d'autres informations utiles, telles que la présence de nourriture ou d'un individu différent.

Les produits chimiques détectés par nos systèmes sensoriels doivent avoir certaines propriétés. Par exemple, les molécules odorantes doivent être assez petites pour être volatiles (moins de 300 à 400 de masse moléculaire relative), de sorte qu'elles puissent se vaporiser, atteindre le nez et se dissoudre dans le mucus. Contrairement au goût, qui est un sens de contact, l'odeur peut donc être détectée à distance, ce qui en fait un dispositif de détection précoce. Nous semblons avoir une capacité innée de détecter les mauvaises odeurs. Les bébés d'un jour manifestent des expressions faciales indiquant le rejet si on leur présente des odeurs nauséabondes.

Mais notre système olfactif ne nous donne pas seulement des alertes. Il permet d'identifier des mets (en conjonction avec le goût), ou des personnes (chaque individu a sa propre odeur), et l'on peut reconnaître et être reconnu par notre odeur : les chiens peuvent distinguer l'odeur des tee-shirts portés par des faux jumeaux (ils ne peuvent pas faire la différence entre des vrais jumeaux car ils ont la même odeur). Les enfants peuvent distinguer l'odeur de leur frère de celle d'autres enfants du même âge. Les bébés identifient l'odeur de leur mère, et les mères identifient l'odeur de leur bébé.

L'émotion peut être communiquée par l'odeur. Les chiens et les chevaux sont très sensibles à l'odeur de la crainte chez l'homme. Les émotions des autres, par exemple frayeur, contentement, sexualité, peuvent être communiquées par l'odeur. La mémoire est souvent associée à l'odeur (exemple de la madeleine de Proust). L'odeur et la mémoire sont intimement liées, bien que ce phénomène ne soit pas bien compris.

Comment nous sentons (on évalue à environ 10 000 le nombre d'odeurs différentes que nous pouvons distinguer), pourquoi nous sentons et l'impact des odeurs dans la vie quotidienne sont mal compris. Nous sous-estimons certainement l'importance de l'odeur dans notre bien-être (certains anosmiques souffrent de dépression et leur qualité de vie est sévèrement affectée).

L'odeur pourrait influencer l'humeur, la mémoire, les émotions, le choix du compagnon, le système immunitaire et le système endocrine. Nous pouvons communiquer par l'odeur sans le savoir. En fait, on a pu dire que le sens de l'odeur est à l'interface esprit-corps.

Récepteur olfactif

Alors qu'il existe des récepteurs différents pour les différents goûts de base, il n'existe qu'un type de récepteur olfactif. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de distinguer diverses qualités au sein de cette modalité sensorielle. En pratique, il ne semble pas exister d'odeurs de base, comme il existe des goûts de base. À de faibles concentrations de substance, un sujet peut percevoir la présence d'une odeur, mais ne peut généralement la caractériser que difficilement, sauf

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

à en augmenter fortement la concentration. Là, elle devient reconnaissable. Cela amène à distinguer un seuil de détection et un seuil de reconnaissance. L'homme est capable de détecter une molécule diluée par un facteur d'environ 10^{10} alors que certains oiseaux les détectent pour une dilution de 10^{18}.

Les odeurs sont détectées dans le nez par des cellules réceptrices spécialisées de l'épithélium olfactif : les récepteurs olfactifs. L'organe sensoriel est constitué par une partie de la muqueuse nasale. Les récepteurs olfactifs sont localisés dans une région de la muqueuse nasale d'environ 5 cm^2 de surface, appelée muqueuse olfactive. Cette région recouvre la totalité du cornet supérieur et forme quelques îlots dans le cornet médian et sur le septum nasal. Il existe également des glandes muqueuses (glandes de Bowman) produisant la sécrétion qui baigne la surface des récepteurs. C'est une sécrétion aqueuse contenant des mucopolysaccharides, des immunoglobulines, des protéines (comme le lysozyme) et diverses enzymes (comme des peptidases). L'épithélium olfactif comporte plusieurs couches cellulaires comprenant des cellules de soutien, des cellules ciliées et des cellules basales (figure 15.1). L'homme posséderait environ 10^7 récepteurs olfactifs alors que le chien en a environ $2{,}2 \cdot 10^8$. Les capacités de l'odorat sont ainsi, au moins en partie, liées au nombre de récepteurs olfactifs.

Les cellules réceptrices sont des neurones bipolaires (figure 15.2) appelés *neurones olfactifs* situés dans la muqueuse olfactive. Leur prolongement apical s'étend vers le bas jusqu'à la surface de l'épithélium. Ce prolongement apical est terminé par un bouton olfactif duquel part une touffe de 8 à 20 cils olfactifs (qui contiennent les protéines réceptrices), inclus dans la couche de mucus qui recouvre l'épithélium olfactif. Le prolongement apical des récepteurs se regroupe par 10 à 100 pour former des faisceaux d'axones entourés de cellules de Schwann et traversent la boîte crânienne par les orifices de la lame criblée de l'ethmoïde. Ils se projettent vers la région inférieure du bulbe olfactif (figure 15.3). Les axones olfactifs sont fragiles, et lors de traumatismes, la pression qui s'exerce entre la lame criblée et les tissus environnants peut cisailler les axones olfactifs définitivement, induisant une *anosmie*, ou perte de l'olfaction. Ces neurones sensoriels sont, comme pour le goût, renouvelés en permanence ; leur durée de vie est en moyenne de 2 mois chez l'homme. Le prolongement du bulbe olfactif, constitué des axones des cellules mitrales (voir plus loin), forme le nerf olfactif, qui est la première paire des nerfs crâniens.

On pense que chaque neurone olfactif exprime seulement un type de récepteur (sur un total d'environ 350). Les neurones olfactifs exprimant le même récepteur rejoignent le même glomérule synaptique des cellules mitrales (voir plus loin). Chez l'homme, il y a environ 6 millions de neurones olfactifs dans chaque narine.

Protéines de liaison des substances odorantes

On trouve dans le mucus olfactif des protéines qui se lient aux substances odorantes. Celles-ci sont nommées protéines de liaison odorantes ou *odorant binding proteins* (OBP). Les substances odorantes se dissolvent dans le mucus puis se lient à une OBP. On pense que ces protéines facilitent le transfert des ligands lipophiles (odorants) au travers de la couche de mucus jusqu'aux récepteurs, et augmentent également la concentration des odorants dans cette couche. Les OBP seraient donc un transporteur, mais serviraient également à déplacer les odorants après leur usage afin de libérer les sites récepteurs.

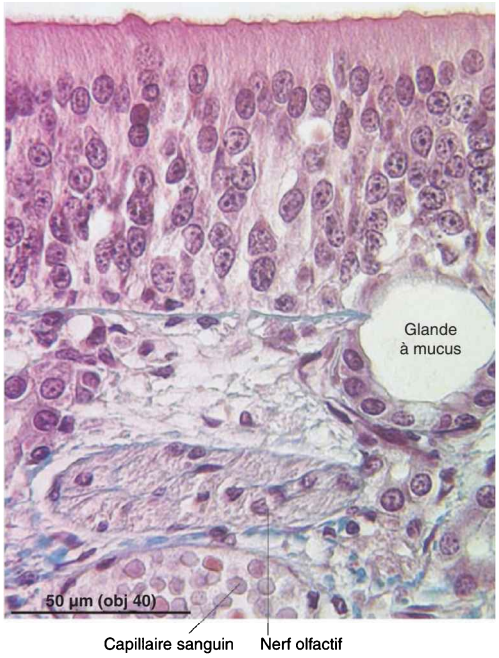


Figure 15.1 Muqueuse olfactive. On distingue les récepteurs olfactifs avec leurs cils à la surface. *Source : avec l'aimable autorisation du Dr N. Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, site Saint-Antoine, UPMC, Paris.*

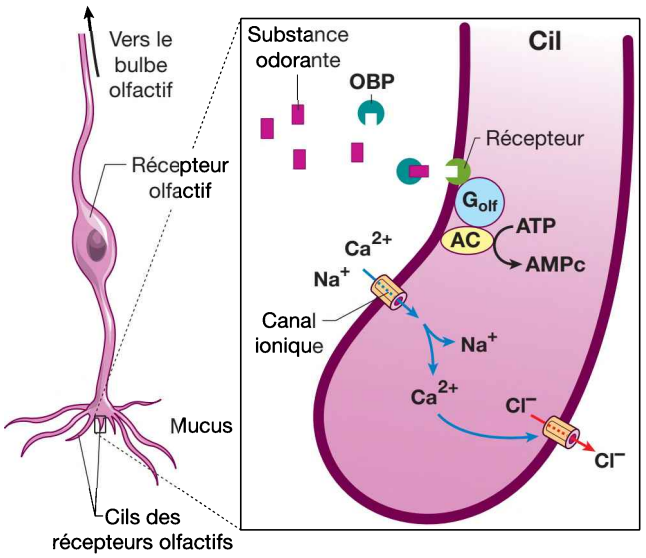


Figure 15.2 Neurone olfactif. À droite : le cil grossit avec les mécanismes de transduction schématisés.

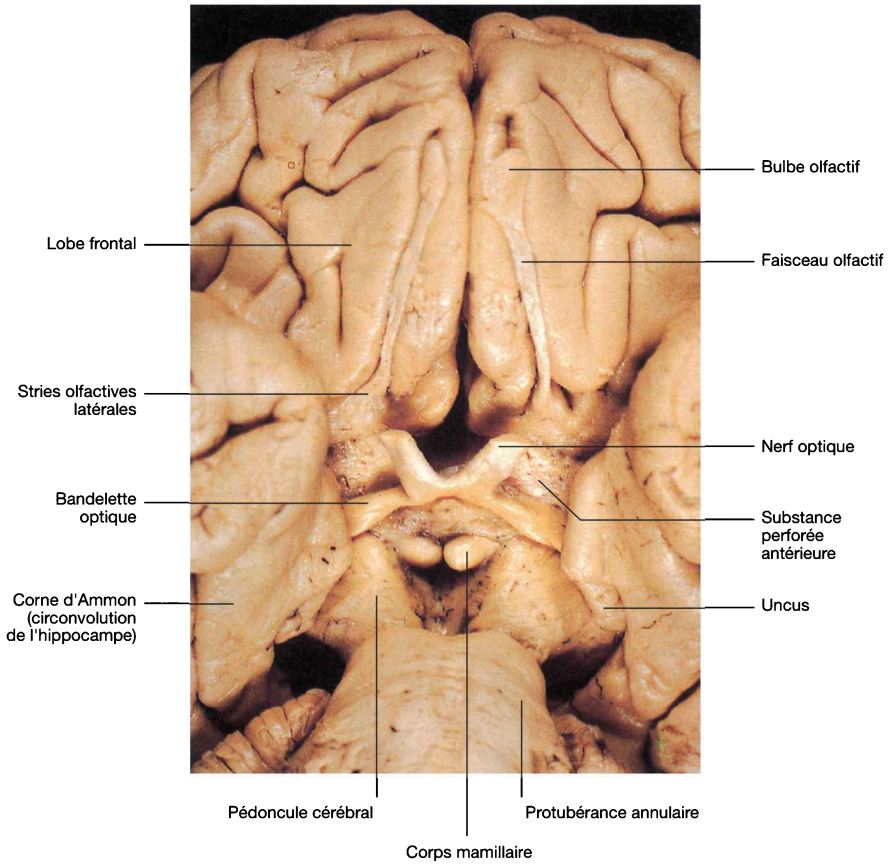


Figure 15.3 Localisation des bulbes olfactifs. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus illustré); 2004. Figure 16.11.*

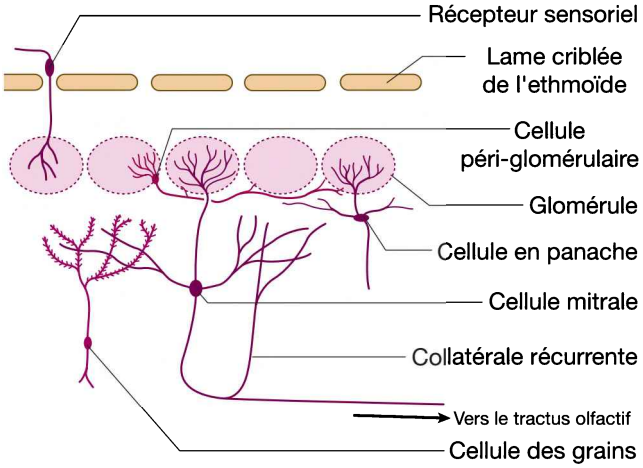


Figure 15.4 Codage de l'information. Réponse d'un récepteur olfactif à deux stimuli différents. De haut en bas : la concentration augmente.

Transduction de l'information

Les molécules odorantes se solubilisent dans le mucus et diffusent vers les cils, transportées par les OBP qui les concentrent près des cils. Il est possible qu'il y ait plusieurs sous-types de protéines de transport, spécialisées par grande classe de molécule, qui les concentreraient vers des zones différentes de la muqueuse, puisque des odeurs différentes semblent activer des zones du bulbe olfactif différentes (mais avec d'importantes zones de recouvrement). Alors que les récepteurs du goût utilisent plusieurs systèmes moléculaires de transduction, les récepteurs olfactifs n'en utilisent apparemment qu'un ou deux (voir figure 15.2). Toutes les molécules de la transduction sont situées dans les petits cils. Ainsi, la transduction des odeurs peut être schématisée comme suit :

- stimuli odorants ;
- fixation sur des protéines transmembranaires réceptrices spécifiques ;
- stimulation de protéines G ;
- activation de l'adényl-cyclase (AC) ;
- formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) ;
- liaison de l'AMPc avec des canaux spécifiques des cations ;
- ouverture des canaux cationiques et entrée de Ca^{++} ;
- ouverture de canaux au chlore activés par le calcium ;
- dépolarisation de la membrane (que l'on appelle potentiel de récepteur ou générateur).

Quand les canaux sélectifs pour les cations sensibles à l'AMPc sont ouverts, le flux du courant est entrant et la membrane du neurone olfactif est dépolarisée. Avec Na^+, le canal sensible à l'AMPc laisse entrer une grande quantité de Ca^{++} dans les cils. Conjointement, du Cl^- sort de la cellule. La dépolarisation entraîne la production de potentiels d'action, dont la fréquence dépend de la concentration du stimulus (figure 15.4).

Il s'avère qu'il peut y avoir des centaines de récepteurs odorants, mais seulement un ou quelques-uns sont exprimés dans chaque neurone olfactif de récepteur. Une famille de nombreux récepteurs odorants a été clonée en 1991 par Linda Buck et Richard Axel (prix Nobel 2004) et l'ARNm codant ces protéines a été trouvé dans le tissu olfactif. Ces familles peuvent être codées par 1 000 gènes différents. C'est une quantité énorme qui représente environ 2 % du génome humain. Chez l'homme, cependant, la plupart sont des pseudogènes inactifs et seulement environ 350 sont actifs pour le codage. Il y a beaucoup plus de gènes fonctionnels chez les animaux macrosmatiques comme les rats. Ces protéines de récepteur sont des membres d'une famille bien connue de récepteurs appelée les récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à une G-protéine. Il y a quelques dispositifs notables de ces récepteurs olfactifs, comme la divergence dans l'ordre des troisième, quatrième et cinquième domaines transmembranaires, qui pourraient expliquer pourquoi un grand nombre d'odeurs différentes peuvent être distinguées. Des données récentes tendent à montrer que la fonction olfactive est sous une forte influence épigénétique, car une odeur associée à un choc voit son seuil de détection diminuée, et cette diminution est transmise dans la génération suivante.

Codage de l'information

Nous pouvons sentir entre 4 000 et 10 000 odeurs différentes. Toutes les cellules sont plus ou moins sensibles à de nombreuses substances, mais pas toutes de la même manière. Chaque odeur active un ensemble unique de récepteurs olfactifs. C'est la « signature » de cette odeur. Ainsi, la répartition dans la muqueuse des cellules sensibles à une odeur particulière définit une sorte de « carte d'activité » des neurones spécifiques de l'odeur correspondante. Chaque neurone a ainsi son propre *pattern* d'activité pour une odeur donnée, créant une sorte d'« alphabet » des odeurs que les structures supérieures seraient à même de décoder, d'une manière encore inconnue. Des hypothèses impliquant un code spatiotemporel (spatial du fait de la répartition des différentes odeurs en différents endroits, temporel en tenant compte de la durée de l'activité des neurones, différente selon les odeurs) sont évoquées, mais non confirmées.

Bulbe olfactif

Neurones du bulbe olfactif

On trouve dans le bulbe olfactif (figure 15.5) les cellules mitrales, les cellules périglomérulaires, les cellules à panache et les cellules des grains. Les axones des cellules mitrales afférents aux centres olfactifs constituent la bandelette olfactive latérale dans laquelle on trouve également des fibres efférentes venant des centres.

- Les *glomérules* sont des structures sphériques (100 à 20 µm de diamètre) représentant la deuxième couche du bulbe olfactif. Leur nombre est en moyenne de 3 000 chez le rat. Ils sont constitués par le regroupement et les liaisons synaptiques des prolongements de trois types de cellules :
  - les axones du neurone olfactifs ;
  - les dendrites des neurones de deuxième ordre (cellules mitrales, périglomérulaires et à panache) ;
  - des terminaisons des interneurones locaux.

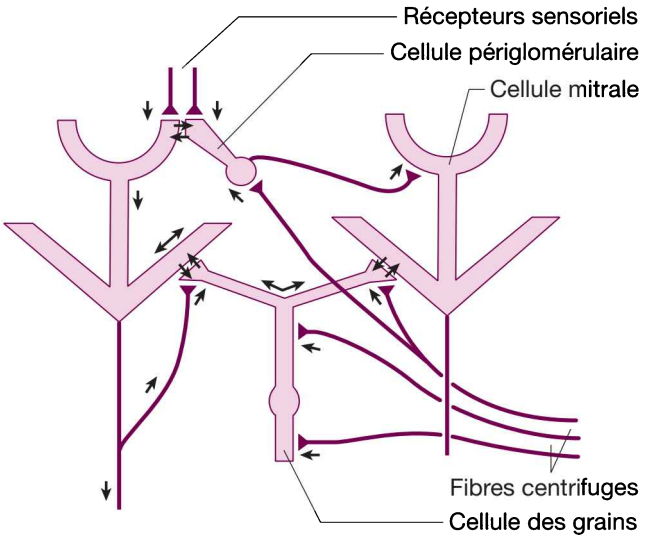


Figure 15.5 Les différentes cellules du bulbe olfactif. En haut : le neurone olfactif. *Adapté de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

- Les *cellules mitrales* sont les principaux neurones dans le bulbe olfactif (figure 15.6). Il y a environ 50 000 de ces cellules dans chaque bulbe chez l'homme adulte. Elles ont une dendrite apicale primaire qui se termine en un renflement sphérique appelé glomérule, lequel reçoit les axones des neurones olfactifs. L'axone des cellules mitrales forme la *bandelette olfactive latérale*. Ils envoient des collatérales vers le bulbe opposé, impliquées dans des rétroactions négatives et positives. Il y a environ 1 000 glomérules par bulbe olfactif.
- Des *cellules périglomérulaires* et les *cellules à panache* sont impliquées dans l'inhibition latérale au niveau des glomérules. Il existe une importante inhibition mutuelle entre les voies venant des deux narines, à l'origine de la localisation spatiale des odeurs.
- Les *cellules des grains* sont des interneurones inhibiteurs qui reçoivent des deux bulbes olfactifs, contro- et ipsilatéraux.
- La *bandelette olfactive latérale* se termine au niveau du cortex pyriforme et prépyriforme (cortex olfactif primaire), d'où la projection primaire va faire relais dans le noyau médiodorsal du thalamus. Les axones des cellules relais thalamiques se projettent ensuite sur le néocortex orbitofrontal. Une partie du contingent des axones des cellules mitrales se dirige vers l'amygdala, le cortex entorhinal et l'hippocampe, et vers l'hypothalamus latéral. Cette voie est impliquée dans la composante affective des odeurs, la mémoire et la composante neuroendocrine de l'olfaction.
- Les *voies centrifuges* ont une fonction propre de remise à zéro pour permettre au système d'être prêt pour les prochains stimuli.

L'architecture du bulbe olfactif a comme conséquence la convergence de 1 000 neurones olfactifs sur une cellule mitrale. Ainsi, beaucoup d'informations venant de différents récepteurs ne sont pas prises en compte, mais cela augmente la sensibilité du système, puisque cela réalise la somme de ce qui vient de très nombreux récepteurs.

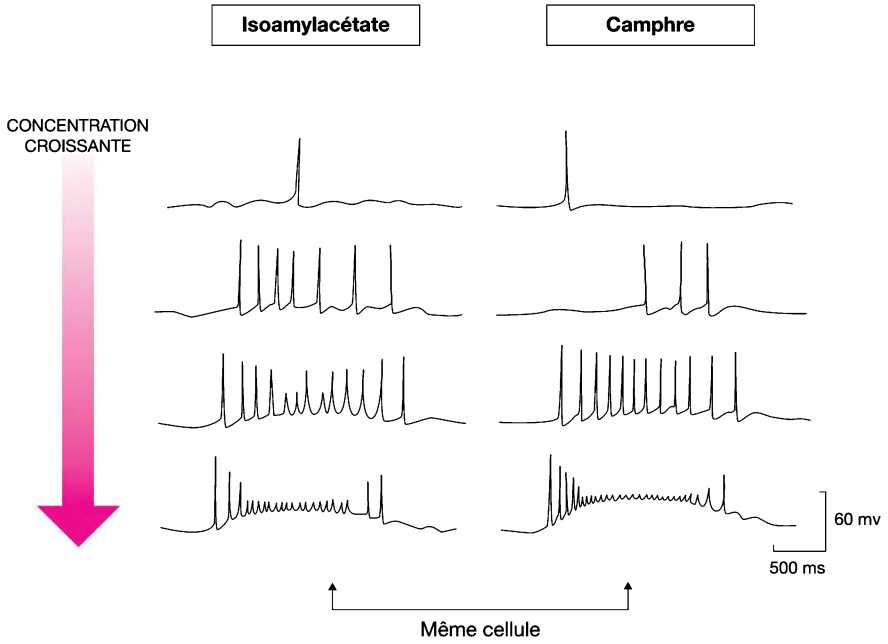


Figure 15.6 Connexions entre les différentes cellules du bulbe olfactif. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

Neurotransmetteurs du bulbe olfactif

On a proposé le glutamate comme neurotransmetteur à la première synapse dans la voie neurone olfactif-cellule mitrale. La noradrénaline est également un neurotransmetteur entrant en jeu dans le système olfactif. En effet, la diminution de l'activité noradrénergique est souvent observée lorsque la discrimination olfactive est altérée (maladie de Korsakoff, vieillissement normal, maladie de Parkinson et maladie d'Alzheimer).

Les études comportementales et moléculaires indiquent un rôle potentiellement important de la dopamine dans l'olfaction (les patients atteints de maladie de Parkinson, qui ont des taux réduits de dopamine, ont une altération de l'identification des odeurs). La dopamine jouerait un rôle neuromodulateur important dans l'olfaction en réduisant le largage de transmetteur par les neurones olfactifs. Des récepteurs de dopamine du sous-type D2 modulent les entrées des neurones olfactifs sur le bulbe olfactif. Quelques cellules périglomérulaires et mitrales sont dopaminergiques. Les récepteurs du sous-type D1 sont rares dans le bulbe olfactif.

Les circuits inhibiteurs du bulbe olfactif sont GABAergiques. Certains médicaments qui affectent les canaux calciques peuvent avoir un effet sur l'odorat, en particulier la nifédipine et le diltiazem.

Voies olfactives centrales

Les neurones du tractus olfactif projettent (figure 15.7) sur le cortex olfactif primaire ou cortex piriforme qui envoie des projections sur :

- l'amygdala, les noyaux septaux, le cortex prépyriforme, le cortex entorhinal, l'hippocampe et le subiculum. Plusieurs de ces structures forment le *système limbique*, une région archaïque du cerveau concernée par la motivation, l'émotion et certaines formes de mémoire. Les noyaux septaux et l'amygdala contiennent des régions connues sous le nom de « centre du plaisir ». L'hippocampe est impliqué dans la mémoire de motivation (l'association de certains stimuli avec la nourriture) ;
- des projections sont également envoyées au noyau médiodorsal du thalamus et, de là, au néocortex orbitofrontal pour l'identification des odeurs. Le noyau médiodorsal du thalamus contribue à la perception consciente des odeurs qui contactent le cortex orbitofrontal.

L'hypothalamus régule de nombreux comportements par ses relations avec :

- l'amygdale qui fait partie du système limbique (donc, en gros des émotions) ;
- le cortex entorhinal ;
- l'hippocampe qui contient une partie de la mémoire.

Chez l'homme, l'hémisphère droit serait prépondérant dans le traitement de l'information olfactive.

Il y a beaucoup de connexions dans les deux sens entre l'un et l'autre de ces centres olfactifs.

Variations physiologiques de l'olfaction

Olfaction chez les nouveau-nés

Dès 3 à 6 jours, un bébé peut distinguer le sein de sa propre mère, si elle l'allaite, de celui d'une autre mère. Il existe une olfaction prénatale. Les bébés sont exposés aux produits chimiques dans l'utérus et cela influence leurs préférences postnatales. Il y a clairement un apprentissage expérience-dépendant pour le système olfactif, même si la réponse à certaines odeurs (en particulier désagréables) est peut-être « câblée ».

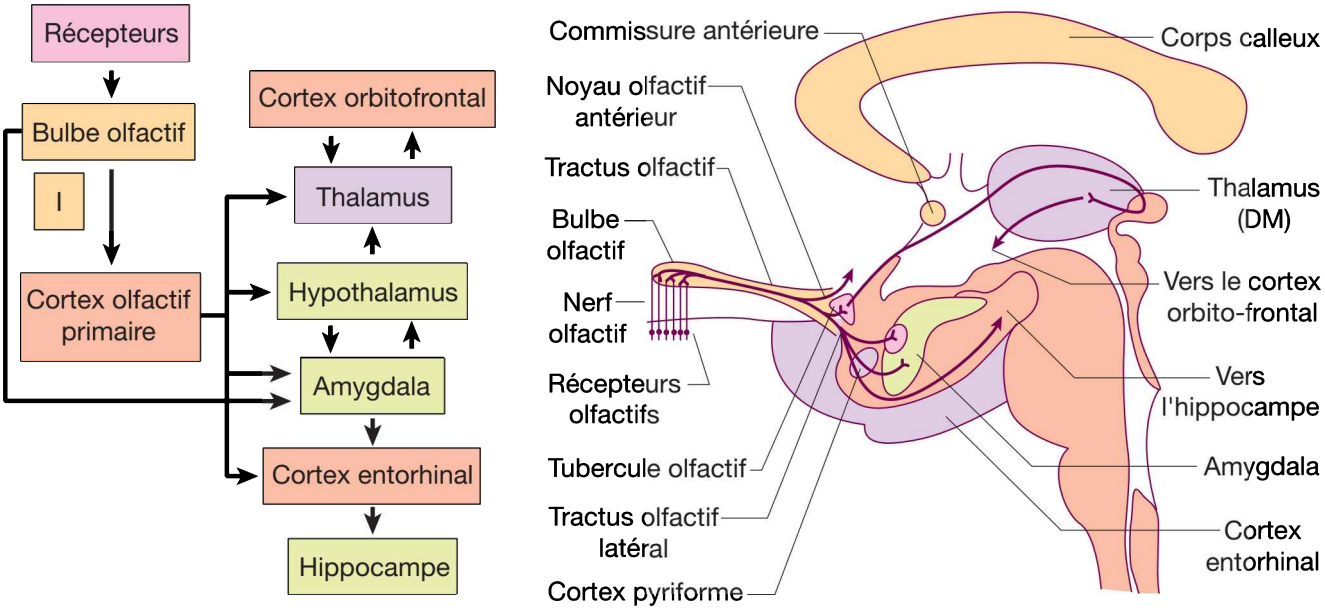


Figure 15.7 **Les voies et centres nerveux de l'olfaction.**

Mamans et bébés

Toutes les femmes identifient leur nouveau-né par son odeur après seulement 1 heure de contact.

Odeur et hormones

Les femmes, en particulier les femmes en âge de procréer, ont un sens des odeurs plus aigu que les hommes. La sensibilité olfactive de la plupart des femmes change au cours du cycle menstruel, avec une exacerbation à l'ovulation. Cela coïncide avec une montée subite de l'œstradiol plasmatique. L'estradiol augmente également pendant la grossesse, ce qui peut expliquer pourquoi quelques femmes rapportent une augmentation de sensibilité olfactive (et gustative) pendant la grossesse. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause ne modifie pas le déclin de la sensibilité olfactive lié à l'âge.

Odeur et vieillissement

La sensibilité olfactive diminue avec l'âge. À 80 ans, 80 % des sujets présentent un dysfonctionnement du système olfactif et 50 % sont « anosmiques ». Non seulement nous perdons notre sensibilité olfactive, mais nous perdons également notre capacité de distinguer les odeurs.

Fonctions non olfactives de l'olfaction

C'est dans le néocortex que s'élabore la sensation consciente des odeurs. Parallèlement à ces informations conscientes, les informations atteignant l'amygdale sont ensuite transmises à l'hypothalamus et au mésencéphale. Ce sont ces voies du système limbique qui sont à l'origine de la composante affective des odeurs et de l'implication des odeurs dans la fonction de reproduction et de recherche du partenaire sexuel. Ce rôle est très atténué chez l'homme (encore que les parfums exploitent cette caractéristique…), mais absolument capital chez de nombreux animaux et chez les insectes, qui produisent des *phéromones* (substances produites par les glandes sudoripares de la peau, et qui donnent l'odeur personnelle, caractéristique des individus). Les phéromones représentent des signaux importants pour le comportement lié à la reproduction de l'espèce (recherche de partenaire, marquage de territoire, identification des individus). Les phéromones existent chez l'homme : le bébé reconnaît l'odeur du sein de sa mère dès le 6e jour, et la mère reconnaît l'odeur de son bébé parmi plusieurs autres. La phéromone masculine est l'androsténol et la féminine est l'estratetrænol.

Les phéromones sont perçues à l'aide de l'organe vomé-ronasal (ou organe de Jacobson), localisé de part et d'autre du septum cartilagineux du nez. Les cellules vomérona-sales sont totalement indépendantes de celles de la tache olfactive ; elles ne réagissent qu'en présence de phéromones sécrétées par des humains du sexe opposé. Ce type d'influx emprunte des voies nerveuses différentes de celles des odeurs habituelles (fleurs, aliments, etc.) pour se rendre vers l'hypothalamus, siège du contrôle des comportements sexuels et du système végétatif. Mais ce système n'est pas très développé comparé à ce qui existe dans le monde animal.

Les hormones sexuelles influent l'olfaction (la testostérone modifie la réponse des récepteurs olfactifs), et il est connu que toutes les pensionnaires d'un même dortoir voyaient souvent se synchroniser leur cycle menstruel, probablement par l'intermédiaire des phéromones contenues dans la sueur des aisselles. La socialisation importante des sociétés humaines (qui induit par exemple l'utilisation des déodorants corporels) minimise encore le rôle des phéromones chez l'homme.

Pathologies olfactives

Le *syndrome de Kallmann-Mortier* est une maladie génétique humaine qui affecte la morphogenèse des bulbes olfactifs, l'élongation des axones olfactifs et la migration des neurones à GnRH. Les patients atteints de cette maladie ne sentent pas les odeurs et présentent une absence de puberté.
Les patients présentant une *maladie neurodégénérative*, telle que la maladie d'Alzheimer, souffrent de pertes olfactives et en particulier d'une perte de sensibilité aux odeurs.
On parle de *dysosmies quantitatives* pour l'*hyperosmie* qui est l'augmentation de la sensibilité aux odeurs et l'*hyposmie* l'inverse. L'*anosmie* est l'incapacité partielle ou totale de percevoir les odeurs. Elle peut être globale ou sélective. Elle s'accompagne souvent d'une perturbation du goût. C'est une lésion fréquente dans les traumatismes crâniens où le choc est antérieur : les filets du nerf olfactif qui traversent la lame criblée de l'ethmoïde sont déchirés à ce niveau. L'anosmie est habituellement totale mais peut être unilatérale.
Les *dysosmies qualitatives* regroupent la *cacosmie* (perception d'une mauvaise odeur qui existe vraiment dans le corps humain), la *parosmie* (perception d'une mauvaise odeur qui normalement est agréable) et la *phantosmie* (perception erronée d'une odeur qui n'existe pas) ou hallucinations olfactives couplées aux sentiments de *déjà vu* se produisent dans les « *crises uncinées* », une forme d'épilepsie temporale localisée. Il y a parfois une exacerbation généralisée de la sensibilité olfactive.

Exploration de la fonction olfactive

La fonction olfactive peut s'évaluer dans le cadre de patients atteints de désordres neurologiques. L'olfaction impliquant la coordination de processus périphérique et centraux, ces deux niveaux de traitement sont évalués à l'aide de divers tests comportementaux.

Seuil de détection d'une odeur

Le *seuil de détection d'une odeur* est un test permettant de juger du système olfactif périphérique. Ce seuil est établi en déterminant la concentration minimale en deçà de laquelle l'individu n'est plus en mesure de détecter l'odorant. L'odorant le plus fréquemment utilisé est le butanol, qui présente une note neutre sur le plan hédonique et qui n'est pas familier. La procédure la plus courante consiste à présenter successivement à un individu un jeu de flacons contenant le produit odorant en concentration croissante. La concentration en produit odorant double généralement à chaque flacon. L'individu désigne le flacon pour lequel il a détecté l'odorant.

Tests olfactifs de niveau central

Le niveau central fait intervenir des composantes cognitives complexes. Il est donc évalué à différents niveaux. On décrira ici les tests les plus classiques.

Test de discrimination qualitative

Ce test mesure la capacité d'un individu de différencier la qualité de deux odeurs. Il doit dire si les deux odeurs sont ou non identiques. La sensibilité du test dépend de la sélection des odeurs présentées.

Test de mémoire de reconnaissance

Pendant une phase d'apprentissage, un premier jeu d'odeurs est présenté (odeurs dites cibles). Pendant la phase de test (reconnaissance), un second jeu d'odeurs est présenté. Ce dernier comprend pour moitié les odeurs cibles déjà présentées et pour l'autre moitié de nouvelles odeurs (odeurs distractrices). Il s'agit de discriminer les odeurs déjà présentées des odeurs nouvelles. Le temps entre les deux phases peut varier de quelques dizaines de minutes à quelques heures, voire plusieurs mois.

Test d'identification

Ce test consiste à présenter un jeu d'odeurs et à proposer une liste de noms pour chacune des odeurs. Seul un des noms proposés est correct et le sujet doit l'identifier. Les listes de noms utilisées en clinique se réduisent à 4 ou 5 items en raison des problèmes de durée du test et de fatigue des patients.

This page intentionally left blank

Partie 4

Système moteur

PLAN DE LA PARTIE

16 La motricité 195
17 Les réflexes spinaux 199
18 Le contrôle de la posture par le tronc cérébral et le vestibule 207
19 La locomotion 211
20 La motricité volontaire 217
21 Le contrôle de la motricité volontaire par le cervelet et les ganglions de la base 223

This page intentionally left blank

Chapitre 16

La motricité

Emmanuelle Apartis-Bourdieu (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

La complémentarité système moteur-système sensoriel 195
Le motoneurone spinal, voie finale commune de la motricité 195
Les quatre niveaux de contrôle de la motricité 197

La complémentarité système moteur-système sensoriel

Le rôle du système sensoriel est de fournir à l'organisme une représentation du monde extérieur et des informations sur l'intérieur du corps. La principale fonction de la représentation du monde extérieur est de fournir les informations nécessaires au positionnement du corps dans l'espace par l'intermédiaire des mouvements. Le *système sensoriel* a pour rôle de *transformer une énergie physique en un flot organisé de potentiels d'action* interprétables par le système nerveux, puis le *système moteur* génère des potentiels d'action pour contracter les *muscles* qui traduisent l'*information nerveuse en une énergie physique* qui sera une force.

Les mouvements se divisent en trois catégories :

- les *réponses réflexes* dont les réflexes tendineux sont l'exemple le plus connu. Les réflexes régulent et coordonnent le *tonus musculaire* de la totalité des muscles striés squelettiques pour aboutir à une posture. Cette activité, totalement indépendante de la volonté, est régulée par des récepteurs sensitifs musculaires, articulaires et cutanés ;
- les *activités motrices rythmiques*, dont l'exemple le plus frappant est la respiration, combinent une activité réflexe prépondérante et une activité volontaire de faible importance. L'initiation et la terminaison d'une séquence de mouvements rythmiques peuvent être volontaires, comme dans la marche. En revanche, une fois déclenchée, cette séquence est générée par des réseaux neuronaux au fonctionnement automatique ;
- les *mouvements volontaires* sont les mouvements réalisés délibérément dans un but précis, sur commande du cortex cérébral. En fait, l'organisation de ces mouvements est moins volontaire qu'on ne l'imagine dans la mesure où ce sont essentiellement le début et la fin du mouvement qui sont déterminés volontairement, alors que la coordination du mouvement correspond à un programme qui échappe à la décision consciente. L'action volontaire est déterminée par un concept (saisir) et non pas par une décision de contracter chacun des groupes musculaires nécessaires pour réaliser ce concept.

La contraction et la décontraction des muscles striés squelettiques entraînent le déplacement de certains segments de membres ou du tronc. Les mouvements d'une articulation nécessitent deux groupes musculaires qui sont nommés *agonistes* et *antagonistes*, le premier réalisant le déplacement dans un sens donné grâce à la décontraction du second.

La motricité résulte donc de l'analyse par le système nerveux central (SNC) d'un flot d'informations sensorielles. La plupart de ces informations servent à réaliser un ensemble d'activités inconscientes, dont les principales constituent les réflexes et leur modulation. La motricité volontaire consciente, qu'elle soit ou non déterminée par une information sensorielle, vient se surajouter comme une perturbation sur l'activité inconsciente. L'étude de la motricité est donc l'étude de systèmes en majorité non conscients qui engendrent les potentiels d'action aboutissant aux jonctions neuromusculaires.

Le motoneurone spinal, voie finale commune de la motricité

La contraction musculaire provient de la mise en jeu de ce qu'on appelle les *unités motrices*. Celles-ci sont constituées par plusieurs fibres musculaires, innervées au niveau de leur plaque motrice (appelée aussi jonction neuromusculaire) par des branches émanant de l'axone d'un seul motoneurone. Son corps cellulaire est placé dans la corne antérieure de la moelle (figure 16.1) et son axone parcourt la racine ventrale puis le plexus et les troncs nerveux périphériques afin d'aboutir au muscle où son arborisation permettra

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

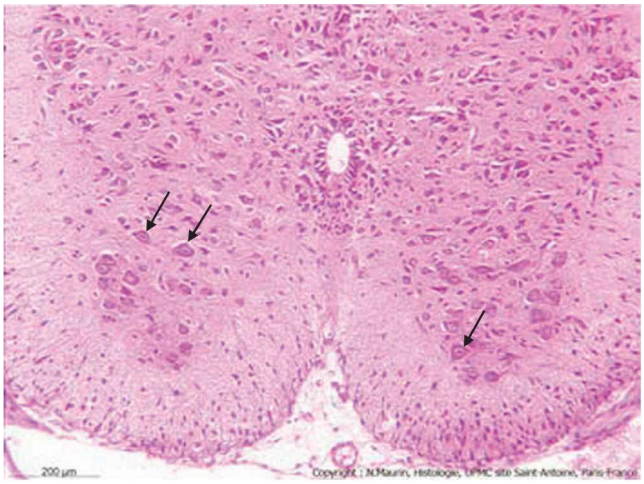


Figure 16.1 Coupe transversale des deux cornes antérieures d'une moelle spinale de rat. Les corps cellulaires des motoneurones α (flèches) avec leurs noyaux et leur nucléole sont facilement reconnaissables à cause de leur grande taille, comparés aux interneurones situés au-dessus. Au centre : le canal de l'épendyme et son épithélium. À l'extérieur des neurones, substance blanche constituée des axones des voies longues à destinée spinale. Coloration hématoxyline éosine. *Source : Nicole Maurin, laboratoire d'histologie, faculté de médecine P. et M. Curie, Paris.*

l'innervation des fibres musculaires de l'unité motrice. Le corps cellulaire du motoneurone, qui est le siège d'environ 6 000 synapses, ne génère pas spontanément de potentiel d'action. Ces synapses, axosomatiques ou axodendritiques, transmettent les influx provenant d'autres neurones qui sont situés soit dans la moelle elle-même, soit dans les territoires sus-jacents à la moelle comme le tronc cérébral ou le cortex cérébral. Ces *synapses* peuvent être *excitatrices* ou *inhibitrices* pour le potentiel de membrane du motoneurone, les synapses excitatrices pouvant être elles-mêmes modulées par des *inhibitions présynaptiques*. L'ensemble des potentiels synaptiques se somme aussi bien dans le temps (*sommation temporelle*) que dans l'espace (répartition des différentes synapses sur toute la surface du corps neuronal – *sommation spatiale*) (voir chapitre 2). Lorsque, à un instant donné, la sommation spatiale et temporelle des influx excitateurs est suffisante pour atteindre le *seuil liminaire* de la dépolarisation de la membrane du col axonal du motoneurone, un influx apparaît qui parcourt l'axone vers la périphérie.

Électromyographie : les unités motrices se démasquent

L'unité motrice étant composée de trois éléments, le motoneurone, la jonction neuromusculaire et les fibres musculaires innervées par les branches de division du motoneurone, des dysfonctionnements peuvent survenir au niveau de chaque élément. La dégénérescence des axones constitue les *neuropathies*, tandis que la dégénérescence du corps neuronal engendre des *neuronopathies*. Le mauvais fonctionnement de la jonction neuromusculaire est à l'origine des *myasthénies*.

Enfin, les anomalies membranaires ou mitochondriales et la dégénérescence des fibres musculaires forment l'ensemble des *myopathies*. Parmi les explorations complémentaires de l'examen clinique de ces affections, l'*électrophysiologie clinique* et en particulier l'*électromyographie* de détection à l'aiguille tiennent une place de choix.

Dans les unités motrices normales (figure 16.2) le délai d'apparition du potentiel d'action dans les fibres musculaires dépend de la longueur du bourgeon axonal à parcourir à partir du point de pénétration de l'axone dans le muscle. Les potentiels d'action musculaires ne seront donc pas synchrones. Ceux-ci vont engendrer des variations de champ électrique dans le milieu conducteur constitué par les liquides extracellulaires. L'intensité de ces champs, maximale au niveau de la fibre, décroît très vite à distance (proportionnellement à l'inverse du carré de la distance). À partir d'une certaine distance, la variation du champ, trop faible, n'est plus enregistrable. Il en résulte qu'une électrode aiguille insérée dans un muscle va recueillir à son extrémité des variations de champs électriques unitaires asynchrones et d'amplitude variable en fonction de la position de la fibre musculaire par rapport à l'aiguille.

La somme algébrique de tous les champs unitaires enregistrés forme un potentiel triphasique appelé *potentiel d'unité motrice*. Le recrutement de ces potentiels augmente au cours de la contraction à cause de l'augmentation du nombre d'unités motrices mises en jeu et aboutit pour une contraction de force maximale à un tracé composé de nombreux potentiels, appelé tracé interférentiel. Dans le cas des dégénérescences axonales ou neuronales affectant un certain nombre de motoneurones, les fibres musculaires de leurs unités motrices vont se trouver dénervées, donc incapables de générer un potentiel d'action et de se contracter. Pour compenser l'atrophie et la parésie (paralysie partielle) qui en résulte, les axones intacts vont émettre des bourgeons axonaux destinés à réinnerver les fibres musculaires dénervées les plus proches. Par conséquent, le nombre de fibres musculaires de ces unités motrices va augmenter, et la répartition spatiale des fibres d'une même unité va tendre au regroupement et non à la dispersion comme dans une unité motrice normale (figure 16.3A). Comme le nombre de potentiels unitaires va augmenter, le potentiel d'unité motrice va être plus ample et de durée allongée. Pour cette raison, on le nomme parfois « géant ».

En contrepartie, le nombre des unités motrices enregistrables diminue et le tracé va s'appauvrir lors de la contraction ; une augmentation de la fréquence de décharge des unités motrices tendra à compenser la perte en unités motrices. En exploration fonctionnelle, on nomme cet aspect de l'enregistrement « *tracé neurogène* ». Pour apprécier la différence d'amplitude des potentiels, observez l'échelle de 1 mV par carreau dans le tracé normal alors qu'un carreau représente 2 mV dans la figure de dénervation. Dans les myopathies, l'axone est intact, mais il innerve un nombre limité de fibres musculaires, les autres ayant dégénéré (figure 16.3B). Il en résulte un potentiel d'unité motrice de durée diminuée, d'amplitude réduite et d'aspect polyphasique. Cet aspect du tracé au cours de la contraction est nommé « *myogène* ». En ce qui concerne les myasthénies, leur exploration est fondée sur l'enregistrement en surface d'un muscle au cours de stimulations répétitives du nerf l'innervant. Il met en évidence l'*altération de la transmission neuromusculaire* de l'influx nerveux dans la synapse cholinergique entre la terminaison de l'axone du motoneurone alpha et le muscle.

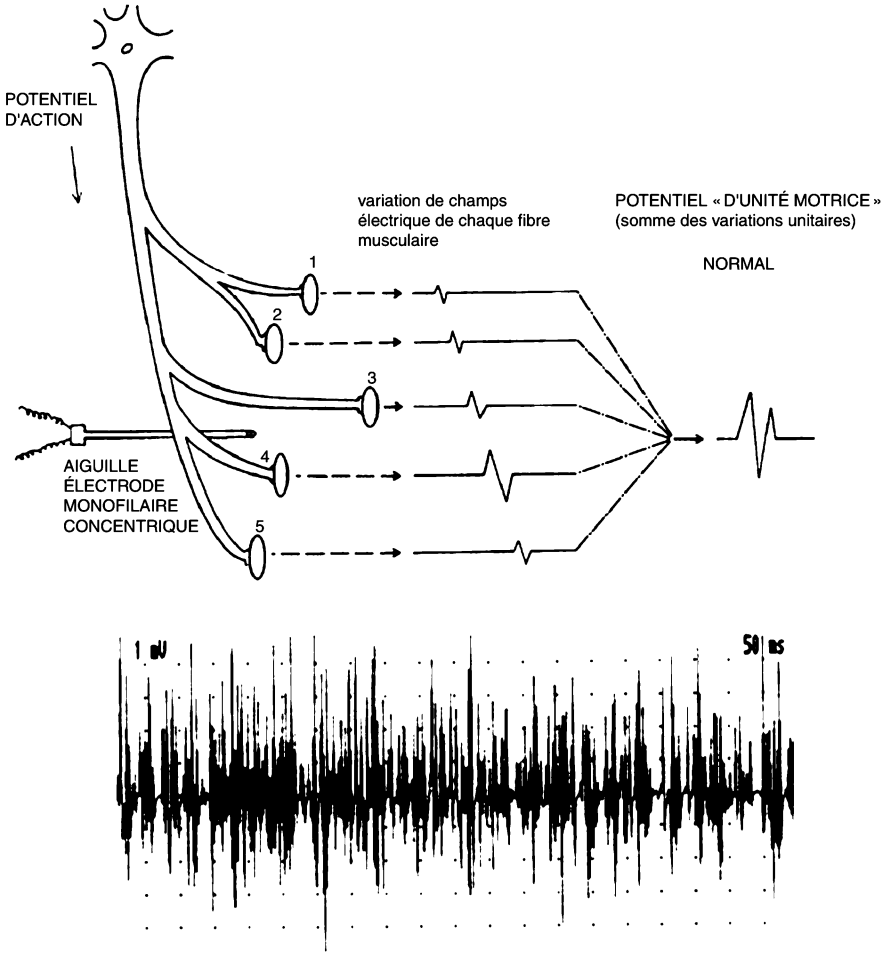


Figure 16.2 Enregistrement d'un potentiel d'unité motrice à l'aiguille monofilaire concentrique. Chaque fibre musculaire génère une variation du champ électrique dont l'amplitude décroît avec la distance et dont le moment d'apparition dépend de la longueur du rameau axonal. La somme algébrique des variations constitue le potentiel d'unité motrice (voir texte). En bas, recrutement de plusieurs unités motrices normales lors d'une contraction volontaire.

Les quatre niveaux de contrôle de la motricité

La moelle, le tronc cérébral et les aires corticales motrices sont organisés hiérarchiquement

La question posée concerne le rôle respectif et l'organisation des différentes projections des structures du SNC sur le corps des motoneurones spinaux, le but final étant le maintien des postures et leur modification à l'occasion des mouvements volontaires (figure 16.4). Trois centres vont y contribuer : les aires motrices du cortex, le système descendant du tronc cérébral et la moelle. L'organisation se fait de façon hiérarchique dans la mesure où la moelle présente une activité essentiellement réflexe, elle-même sous la dépendance du tronc cérébral, tandis que le cortex moteur agit sur les deux précédents pour organiser le mouvement volontaire.

La moelle présente au niveau segmentaire et intersegmentaire une variété de systèmes réflexes fondés sur des connexions mono- ou polysynaptiques qui ont pour but de réguler le tonus musculaire ou les réflexes de retrait lors de stimulations douloureuses. Au niveau de la moelle, les réflexes sont coordonnés entre eux au niveau d'un même membre et au niveau des différents membres et des muscles du tronc. Cette coordination porte le nom d'*innervation réciproque*.

Le tronc cérébral contient un ensemble de noyaux neuronaux dont les axones se projettent sur la moelle pour en réguler l'activité segmentaire. Schématiquement, le rôle dévolu au tronc cérébral est une régulation permanente du tonus musculaire et de la posture, aussi bien au niveau du corps que de la tête et des yeux.

Le cortex moteur cérébral est composé de plusieurs aires ayant une fonction différente et se projette directement sur la moelle par l'intermédiaire du faisceau corticospinal. Ces aires motrices se projettent également sur les noyaux du

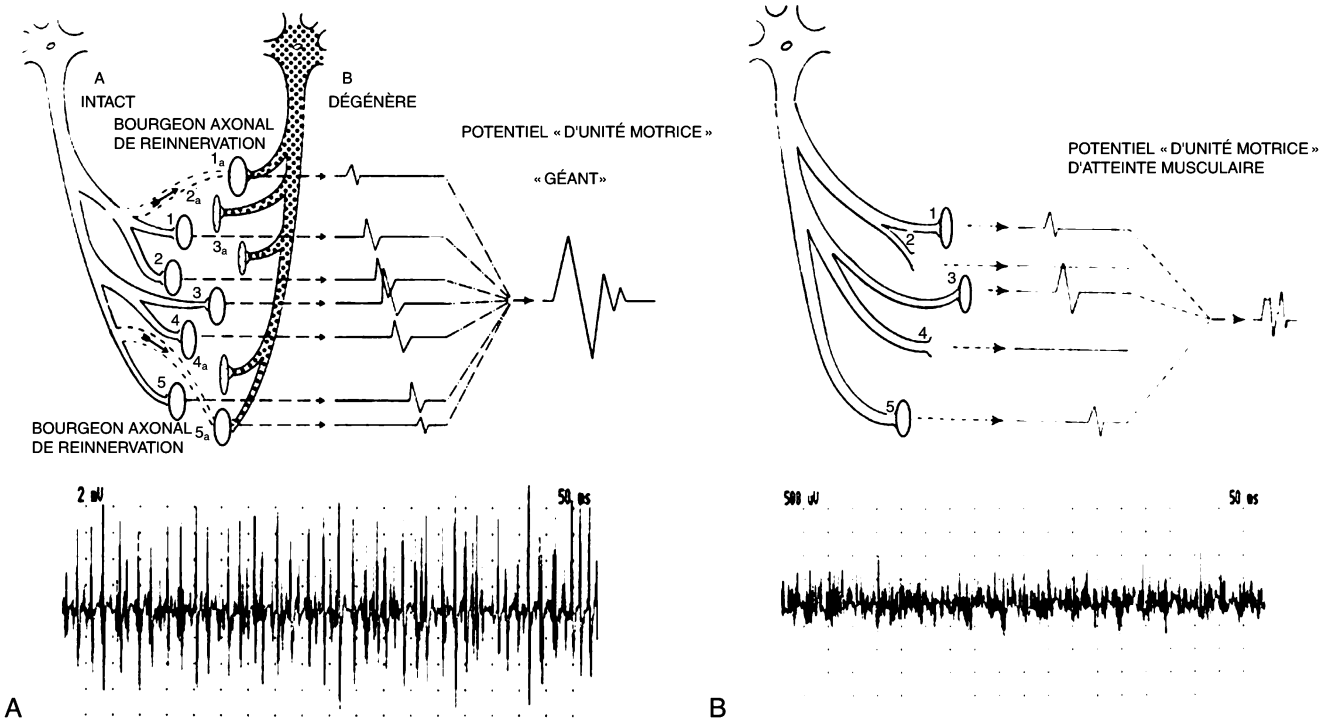


Figure 16.3 Sémiologie électrique des dénervations musculaires et des atteintes musculaires primitives. A. Remaniement d'une unité motrice normale à l'occasion de la dégénérescence d'un axone adjacent (voir texte). Il en résulte un potentiel d'unité motrice d'amplitude et de durée augmentées et une raréfaction des potentiels d'unité motrice lors de l'enregistrement de la contraction. **B.** À l'inverse, la dégénérescence de certaines des fibres musculaires d'une unité motrice va engendrer un potentiel de durée diminuée, d'amplitude réduite et d'aspect polyphasique. Au cours de la contraction, le recrutement de ces potentiels est normal en nombre avec un aspect très polyphasique et une amplitude réduite. Comparer la calibration des amplitudes des deux tracés.

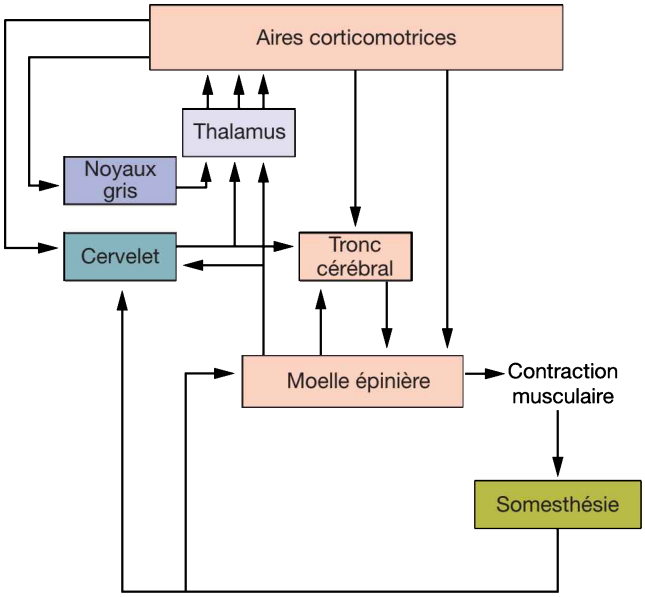


Figure 16.4 Le système moteur comporte trois niveaux de contrôle organisés de façon hiérarchique. Les aires corticomotrices commandent les motoneurones de la moelle de façon directe ou par l'intermédiaire du tronc cérébral. À ces trois niveaux parviennent des informations somesthésiques. Deux systèmes de contrôle du mouvement sont en dérivation de ces trois niveaux : les noyaux gris centraux et le cervelet qui forment une boucle avec le cortex *via* le thalamus. Le cervelet reçoit par ailleurs des informations sensorielles qu'il renvoie au tronc cérébral et au cortex cérébral après traitement. *Source : cette figure est issue de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

tronc cérébral pour en modifier certains fonctionnements. Il faut noter que chacune de ces trois structures est capable de fonctionner isolément pour son propre compte en venant favoriser ou inhiber l'apparition des potentiels d'action dans les motoneurones de la corne antérieure. Ceux-ci apparaissent donc bien comme la voie finale commune sur laquelle vient aboutir l'ensemble des informations des systèmes moteurs.

Le cervelet et les noyaux gris centraux harmonisent le mouvement volontaire

En addition aux trois niveaux hiérarchiques précédents, deux autres parties du SNC jouent également un rôle dans la motricité. Il s'agit du cervelet et des noyaux gris centraux. Le cervelet assure la précision spatiale du mouvement, qu'il soit lent, en rampe ou rapide, balistique. Il agit comme un comparateur en recevant simultanément des projections du cortex moteur (la copie de ce qui est demandé au muscle) et des informations sensitives provenant de la moelle (ce que le muscle fait réellement). Les noyaux gris centraux reçoivent des influx de l'ensemble des aires corticales. Leurs projections se font en direction du cortex frontal et du thalamus pour initier et sélectionner les mouvements volontaires.

Chapitre 17

Les réflexes spinaux

Emmanuelle Apartis-Bourdieu (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Description des circuits réflexes spinaux 199
Réflexe de flexion et d'extension croisée 200
Réflexe myotatique 200
Coordination des afférences spinales segmentaires au niveau du motoneurone α 204

Les mouvements réflexes sont des mouvements automatiques déclenchés par un stimulus spécifique (par exemple le choc du tendon achilléen, et lui seul, entraîne la contraction réflexe du triceps sural). La mise en jeu d'un réflexe spinal nécessite la présence de 5 éléments :

1. un *récepteur* pour coder un message physique ;
2. un axone sensitif *afférent* pour transporter le message à la moelle ;
3. un *centre d'intégration* comportant une ou plusieurs synapses qui aboutissent au
4. *motoneurone* et à son axone *efférent* qui met en jeu
5. l'*effecteur* composé des fibres musculaires de l'unité motrice du motoneurone.

Description des circuits réflexes spinaux

Les troncs nerveux périphériques contiennent à la fois des *fibres afférentes sensitives* et des *fibres efférentes motrices*. Les corps cellulaires des neurones sensitifs périphériques sont localisés dans les ganglions spinaux, placés en dérivation des racines postérieures. Leurs axones proviennent soit des régions cutanées et parcourent les *nerfs cutanés*, soit des muscles, des tendons et des articulations et parcourent les *nerfs musculaires*. Les deux types de nerfs se mélangent pour former les troncs nerveux mixtes, puis les plexus et les racines. La partie centrale des axones sensitifs émerge du ganglion spinal pour pénétrer dans la moelle par la corne postérieure. Les corps des motoneurones sont situés dans la corne antérieure de la moelle. Leurs axones *efférents* parcourent la racine ventrale, les troncs nerveux puis les *nerfs musculaires* pour gagner les différents muscles. Au niveau *segmentaire*, c'est-à-dire d'un segment médullaire innervé par une racine donnée, on se trouve donc en présence d'un circuit qui contient des fibres afférentes sensitives d'origine musculaire ou cutanée, d'un ensemble de synapses situées à l'intérieur du segment de moelle, et de l'émergence de fibres motrices ou efférentes qui se dirigent vers les muscles. Cette disposition anatomique permet d'étudier les réponses réflexes obtenues dans l'axone des motoneurones au niveau de la racine ventrale lorsque l'on stimule les nerfs mixtes ou les nerfs musculaires ou cutanés, après section de la racine ventrale en aval du site d'enregistrement pour éviter son envahissement par des influx *antidromiques* liés à la stimulation de fibres motrices.

La stimulation de la *racine dorsale* par des chocs électriques d'intensité progressivement croissante entraîne l'apparition de deux types de réponse réflexe dans la racine ventrale (figure 17.1) ; d'une part, une réponse monophasique à *brève latence*, caractérisée par un seuil bas de la stimulation, et qui atteint rapidement son amplitude maximale lorsque l'on augmente l'intensité de stimulation ; d'autre part, une réponse de *latence tardive*, polyphasique et étalée dans le temps, dont le maximum est obtenu pour une stimulation dont l'intensité est double de celle de la réponse de courte latence. La stimulation du *nerf musculaire* permet d'observer sur la racine ventrale une organisation des réponses comparable à celle obtenue après stimulation de la racine dorsale. En revanche, la stimulation du nerf cutané n'entraîne que l'apparition de la réponse de latence tardive. La réponse de latence précoce n'apparaît jamais.

Cette différence de réponse est due au fait que la vitesse de conduction et l'excitabilité des axones périphériques dépendent de leur diamètre. Or, les fibres sensitives sont réparties en quatre groupes (voir tableau 9.1) et les fibres motrices en deux groupes de diamètre différent (voir plus loin). Le nerf cutané contient des fibres sensitives de diamètre très inférieur à celui de certaines fibres sensitives contenues dans le nerf musculaire ou à celui des motoneurones de gros diamètre.

Sachant que le seuil de stimulation des fibres de gros diamètre est toujours plus bas que celui des fibres fines, et que l'apparition du réflexe de brève latence sur la racine ventrale requiert une stimulation de moindre intensité que celle du réflexe de longue latence, on déduit que ce réflexe de brève latence est dû à la stimulation de fibres sensitives de gros diamètre contenues dans le nerf musculaire. Par ailleurs, la latence du réflexe de brève latence de la racine ventrale après stimulation de la racine dorsale est toujours inférieure à 1 ms. Sachant que le temps de franchissement

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

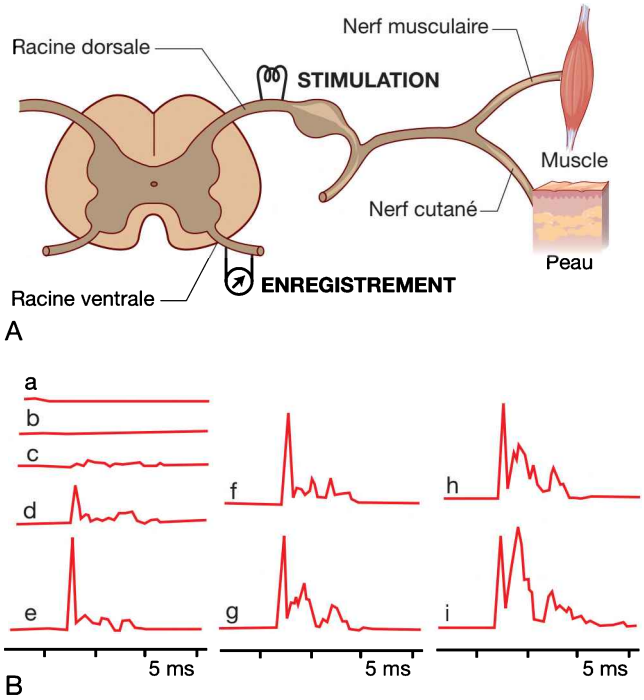


Figure 17.1 Mise en évidence des réflexes spinaux. A. Représentation schématique des principaux éléments des circuits réflexes et lieux d'enregistrement et de stimulation pour obtenir les réponses de **B.** La stimulation d'intensité progressivement croissante de a à i délivrée sur la racine dorsale entraîne l'apparition de réponses réflexes sur la racine ventrale homologue, sectionnée pour éviter les influx antidromiques. La réponse de brève latence monophasique atteint son amplitude maximale pour une stimulation de plus faible intensité que la réponse polyphasique de longue latence.

moyen d'une synapse excitatrice est de l'ordre de 0,8 ms, on en conclut que la réponse de brève latence est une réponse monosynaptique. La réponse polyphasique de latence tardive obtenue par stimulation du nerf cutané est donc une réponse polysynaptique.

Au total, les nerfs cutanés et musculaires contiennent des fibres afférentes de fin diamètre (myélinisées ou non) dont la stimulation entraîne l'apparition sur la racine ventrale d'une volée efférente réflexe polysynaptique de latence longue et de durée allongée. En revanche, seuls les nerfs musculaires contiennent des fibres afférentes myélinisées, de gros diamètre, dont la mise en jeu entraîne l'apparition sur la racine ventrale d'une volée efférente réflexe monosynaptique. Ces deux types de réponses réflexes segmentaires ont des destinées fonctionnelles différentes.

Réflexe de flexion et d'extension croisée

Des stimulations d'intensité croissante d'un nerf cutané entraînent à partir d'un seuil d'intensité relativement élevé un mouvement de flexion du membre ayant pour but de le soustraire de la stimulation. Le seuil déclenchant ce mouvement est le seuil de *sensation douloureuse*. Mettant en jeu des fibres de fin diamètre (Aδ et C), ce réflexe est *polysynaptique*. Quel que soit le site de la stimulation douloureuse cutanée sur le membre, l'organisation des relais synaptiques, au niveau spinal, entraîne une contraction des muscles fléchisseurs, à l'exception des articulations distales du membre supérieur qui se placeront en extension chez l'homme. L'enregistrement simultané des volées efférentes dans les nerfs musculaires innervant des muscles fléchisseurs et extenseurs actionnant une même articulation montre que la mise en jeu des fléchisseurs s'accompagne d'une inhibition des extenseurs (figure 17.2) conformément au mécanisme d'*innervation réciproque*. Cette stimulation nociceptive entraîne également la mise en extension du membre controlatéral et non sa flexion. La fonction du réflexe de flexion et de l'extension croisée qui lui est associée est donc de soustraire l'organisme à une stimulation nociceptive qui pourrait nuire à son intégrité, tout en renforçant l'activité des muscles controlatéraux permettant de maintenir une posture.

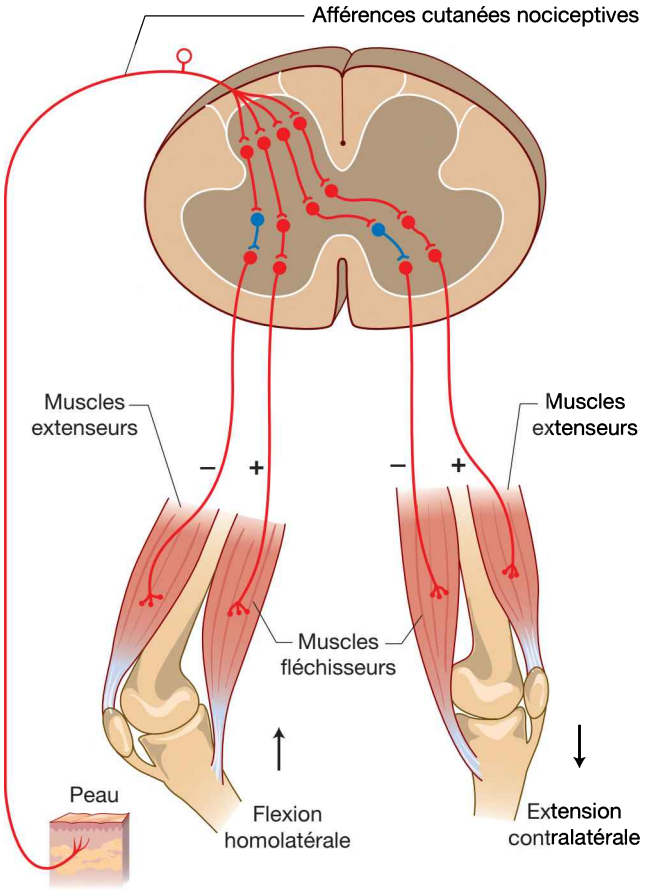


Figure 17.2 Circuits neuronaux spinaux du réflexe de flexion et d'extension croisée. Les interneurones inhibiteurs sont bleus. La stimulation des axones nociceptifs cutanés entraînera la flexion du membre stimulé et l'extension du membre controlatéral. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier ; 1991.*

Réflexe myotatique

Le réflexe myotatique est un réflexe d'origine musculaire, qui concerne pratiquement tous les muscles de l'organisme. Il s'agit d'une *contraction réflexe qui s'oppose à l'étirement*

d'un muscle. Ce phénomène est bien un réflexe puisqu'il disparaît lorsqu'on sectionne la racine postérieure. On peut le faciliter en étirant des muscles agonistes d'une même articulation ou l'inhiber en étirant des muscles antagonistes. Le réflexe myotatique permet de réguler la longueur du muscle en réponse à des perturbations telles que la fatigue ou la présence d'une force contraire et est particulièrement utile dans les mouvements où la longueur du muscle doit rester stable. Il est à l'origine du tonus postural destiné à lutter contre les effets de la pesanteur qui tend à fléchir les membres inférieurs et à s'opposer à la station debout. Le réflexe myotatique est largement utilisé en clinique par l'exploration des réflexes tendineux, encore appelés réflexes ostéotendineux (ROT) et mesuré en explorations fonctionnelles chez l'humain par l'enregistrement du réflexe H, pour réflexe d'Hoffmann (figure 17.3).

Récepteurs musculaires à l'étirement et fibres afférentes de la boucle myotatique

L'enregistrement au niveau de la racine dorsale de la volée afférente obtenue lors de l'étirement d'un muscle permet de dire que les fibres afférentes mises en jeu dans ce réflexe monosynaptique sont des fibres de gros diamètre myélinisées.

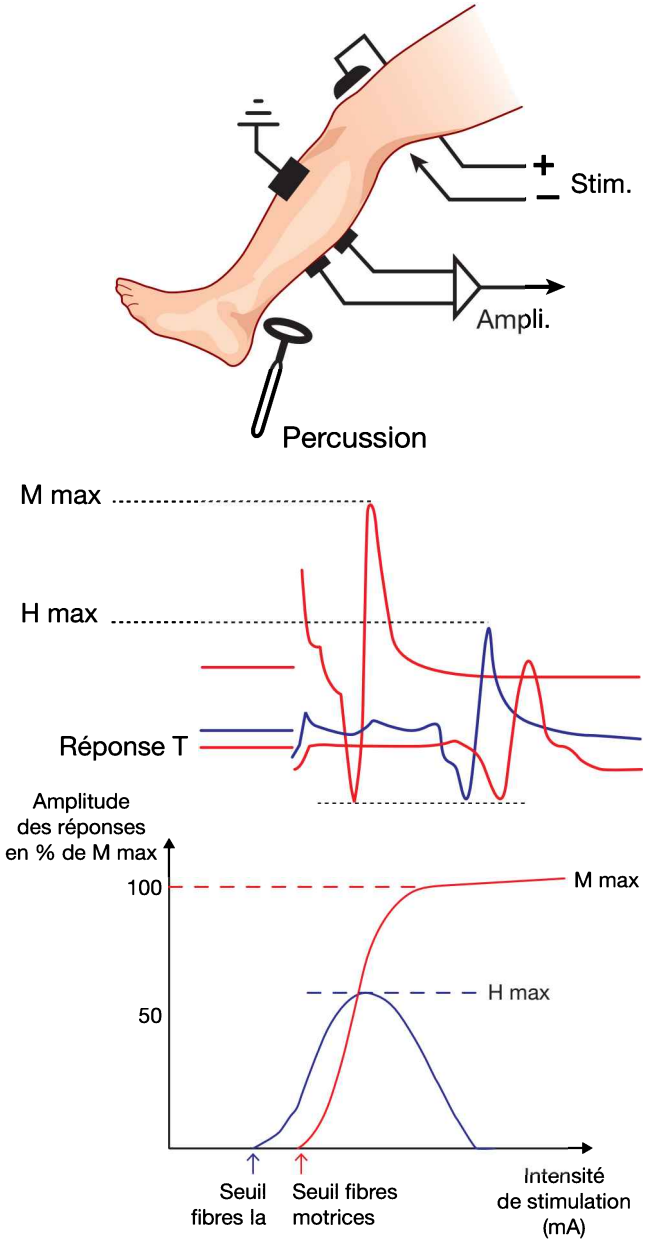


Figure 17.3 Le réflexe H. Enregistrements du réflexe monosynaptique du soléaire (Sol) chez l'homme. *En haut :* schéma expérimental :

- Stimulation électrique monopolaire du nerf sciatique poplité interne (SPI) au creux poplité.
- Stimulation mécanique par la percussion du tendon d'Achille par un marteau à réflexe électro-mécanique, qui provoque un étirement des fuseaux neuro-musculaires (FNM), provoquant ainsi un réflexe myotatique sur le soléaire.
- Enregistrements bipolaires de surface au moyen d'une paire d'électrodes collées sur la peau en regard du muscle.
- Une électrode de « terre » est également posée pour des nécessités techniques.

Au milieu : exemples d'enregistrements des différentes réponses (M-H-T) obtenues lors d'une stimulation : la réponse T est les réponses globales du soléaire. *En bas :* Courbe de recrutement du réflexe H et de la réponse motrice directe (M) en fonction de l'intensité de stimulation (variable en fonction du patient). *Explications :*

- La réponse T correspond au réflexe myotatique. C'est le réflexe achilléen (contraction du mollet) que l'on explore pendant un examen clinique.
- La réponse H est le réflexe décrit par Hoffmann (réflexe H) – courbe bleue – qui est le réflexe monosynaptique obtenu par stimulation du SPI qui court-circuite les FNM.
- On effectue ensuite des stimulations d'intensité croissante pour construire une courbe de recrutement du réflexe et de la réponse M. Les intensités faibles vont activer seulement les grosses fibres, donc les fibres Ia et donc engendrer uniquement la réponse réflexe H. L'amplitude du réflexe H va ensuite augmenter (recrutement progressif des fibres Ia) pour atteindre une amplitude maximale (H max – courbe bleue) puis décroitre progressivement selon une courbe en U inversé jusqu'à l'abolition complète de cette réponse. L'explication de cette décroissance est la suivante. Pour une certaine intensité de stimulation du SPI, les fibres motrices sont activées. Ces stimulations vont donc créer trois types de messages : activation des fibres Ia, activation des fibres motrices induisant ainsi un influx orthodromique jusqu'au muscle soléaire (réponse motrice directe M) et un influx antidromique remontant vers les motoneurones et faire collision avec les influx réflexes. Cette collision aura pour conséquence la diminution de la réponse H jusqu'à son abolition complète lors du recrutement de toutes les fibres motrices (M max). Dans ces conditions, on trace des courbes de recrutement des réponses H et M en fonction de l'intensité de stimulation et l'on obtient une réponse H maximale (H max) et une réponse M maximale (M max) dont on calcule le rapport H max/M max qui est autour de 50 % chez le sujet normal. Ce rapport est augmenté dans les atteintes pyramidales (signalant ainsi une hyperexcitabilité des motoneurones) et diminué dans les neuropathies périphériques indiquant une atteinte des grosses fibres notamment des fibres Ia.
- On mesure aussi les latences des réponses M et H qui informent également sur l'état normal ou pathologique des fibres Ia et des fibres motrices.

Ces fibres, appelées *fibres Ia*, sont des fibres proprioceptives caractérisées par une fréquence de décharge continue lorsque le muscle est mis en tension modérée et constante. Un étirement passif du muscle au repos augmente leur fréquence de décharge. À l'inverse, lors de la contraction du muscle, la décharge des fibres Ia s'arrête, pour réapparaître au retour à la longueur initiale du muscle (figure 17.4). Par dissection anatomique des fibres myélinisées de gros diamètre du nerf musculaire, on peut montrer que les fibres Ia innervent un récepteur particulier contenu à l'intérieur du muscle, appelé le *fuseau neuromusculaire*. Le fuseau neuromusculaire se trouve en parallèle avec les fibres squelettiques contractiles. Il est constitué de deux extrémités tendineuses qui sont reliées aux deux tendons musculaires, une partie contractile placée symétriquement entre le centre équatorial du fuseau et les tendons. Le centre équatorial constitue le récepteur proprement dit puisqu'il subit passivement les allongements ou les contractions du muscle, alors que les parties musculaires et tendineuses gardent une longueur fixe. La fibre sensitive Ia s'enroule en hélice autour de la partie équatoriale. L'écartement des spires de l'hélice lors de l'étirement augmente la fréquence de décharge des fibres Ia. Leur rapprochement lors de la contraction a l'effet inverse. Le *système sensitif*, constitué par les fuseaux musculaires et les fibres Ia qui les innervent, déclenche le *réflexe myotatique* de façon *monosynaptique*. Ainsi, décrit, c'est un système figé, dans lequel tout allongement du muscle augmente la fréquence de décharge des fibres Ia, dont la connexion monosynaptique avec les motoneurones de la corne antérieure induit en retour une contraction musculaire pour revenir à la situation initiale. Un tel système fixe la position d'un segment de membre en maintenant constant le tonus de *tous* les muscles. C'est donc l'élément déterminant du maintien des postures. Bien entendu, un système de contrôle est nécessaire pour permettre des mouvements ou des changements posturaux (voir plus loin le motoneurone γ et ses effets, ainsi que l'inhibition présynaptique Ia).

Un deuxième contingent de fibres de gros diamètre existe, nommées *Ib*. Elles ne déchargent pas lorsque le muscle est mis en tension modérée et constante. En revanche, lors de la contraction musculaire ou lors d'un étirement brusque, on assiste à une bouffée de décharges. Ces fibres ont pour organes récepteurs les *organes de Golgi* contenus dans les *tendons musculaires*. Disposés en série avec les fibres musculaires contractiles extrafusales, ces organes tendineux sont soumis aux fluctuations de tension des tendons, que celles-ci résultent de la contraction des fibres musculaires ou de leur étirement (voir figure 17.4).

En synthèse, les fuseaux neuromusculaires sont sensibles aux variations de longueur musculaire tandis que les organes tendineux de Golgi sont sensibles aux variations de tension tendineuse.

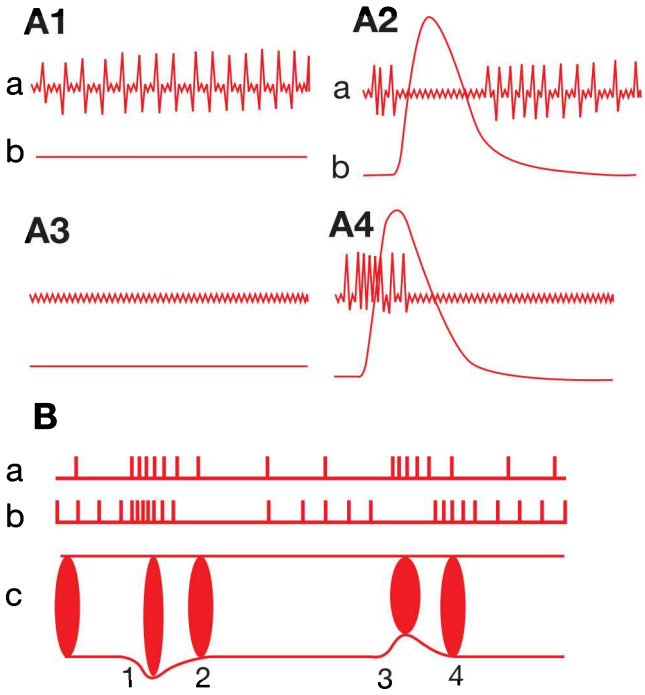


Figure 17.4 Comportement des axones de type I lors de la contraction ou de l'étirement musculaire passif. A. Comparaison de la réponse des axones Ia provenant des fuseaux neuromusculaires au repos (A1) et lors d'une secousse contractile (A2). a : enregistrement d'un axone Ia de la racine dorsale ; b : contraction du muscle. A3 et A4 : même situation pour les fibres Ib provenant des organes tendineux de Golgi. **B.** Modification des fréquences de décharge des axones Ib (a) et Ia (b) lors d'un étirement passif (c1), du retour à la position de repos (c2) après l'étirement, d'une contraction musculaire (c3) et du retour au repos (c4) après la contraction (interprété comme un étirement par les fuseaux neuromusculaires).

Système fusimoteur et motoneurones

La mesure, par des méthodes histologiques, du diamètre des fibres motrices des racines ventrales permet de distinguer deux contingents distincts : des fibres de gros diamètre (12 à 15 µm) dont la conduction est rapide (80 m/s) et des fibres de fin diamètre (5 µm) de conduction beaucoup plus lente (20 m/s). Les fibres les plus grosses correspondent à des fibres de type Aα et les plus fines à des fibres de type Aγ, qui constituent les axones des *motoneurones* α et des *motoneurones* γ. Les axones des motoneurones α innervent les fibres musculaires striées. Ce sont donc les axones sur lesquels on peut enregistrer les activités réflexes. Ceux des motoneurones γ ont pour destination la partie musculaire contractile des fuseaux neuromusculaires, partie qui ne joue pas de rôle dans la contraction elle-même mais qui régule la tension du fuseau indépendamment de la longueur du muscle. Cette action peut être mise en évidence en stimulant la racine ventrale lorsqu'on a bloqué les axones α sélectivement (par le froid par exemple, puisqu'il s'agit de fibres de gros diamètre). Dans ces conditions, il n'y a pas de contraction musculaire. En revanche, l'enregistrement de la décharge des fibres Ia sur la racine dorsale montre une accélération très nette de sa fréquence lorsque les fibres γ sont stimulées. Si l'on stimule exclusivement les motoneurones α à l'aide d'une stimulation de faible intensité, on obtient une contraction musculaire et la décharge tonique des fibres Ia disparaît. La contraction entraîne une « pause » de cette décharge (figure 17.5). Si la stimulation de la racine ventrale est suffisamment intense pour stimuler les motoneurones α et les motoneurones γ, on

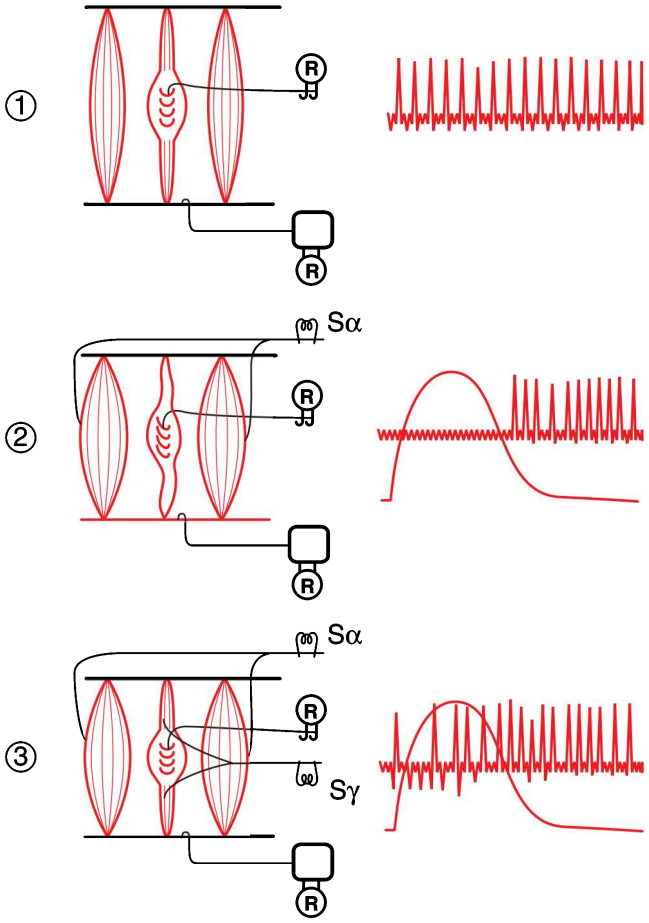


Figure 17.5 Remplissage de la pause de décharge des axones Ia lors de la contraction par la stimulation des motoneurones γ qui innervent la partie contractile des fuseaux. Colonne de gauche : dispositif expérimental. On enregistre simultanément une fibre Ia dans la racine dorsale et la tension musculaire avec un capteur de tension isométrique. Sα et Sγ : stimulation des motoneurones α et γ. Colonne de droite : enregistrement de la décharge Ia en haut et de la tension musculaire en bas. 1 : repos ; 2 : stimulation motoneurones α ; 3 : stimulation des motoneurones α et γ.

s'aperçoit alors que la période de contraction correspond à une décharge des fibres Ia. La « pause » a disparu. Le raccourcissement simultané des fibres musculaires squelettiques et de la partie contractile des fuseaux neuromusculaires n'a pas permis à ceux-ci de mesurer la différence de longueur et de tension du muscle. Les fibres Ia se sont comportées comme si le muscle n'avait pas changé de longueur. On exprime le phénomène de façon imagée en disant que la stimulation des fibres γ « remplit la pause ». À l'inverse, la diminution de fréquence de décharge des motoneurones γ, en réduisant la force de contraction appliquée sur le fuseau, permettra de réduire la fréquence de décharge des fibres Ia lorsque le muscle sera étiré. Par conséquent, les motoneurones γ jouent un rôle considérable dans la régulation de la posture et du mouvement en modulant la fréquence de décharge des fibres afférentes Ia qui supportent le réflexe myotatique, donc en modulant le tonus musculaire.

Fuseaux neuromusculaires

On évalue à environ 20 000 la totalité des fuseaux dans les muscles humains, allant de 35 fuseaux dans les lombricaux à 500 dans le triceps brachial. Chaque fuseau contient 5 à 12 fibres dites intrafusales, réparties en deux groupes en fonction de leur aspect histologique. Les unes contiennent une centaine de noyaux amassés dans la région équatoriale des fibres et sont appelées fibres à sac nucléaire, tandis que celles qui contiennent des noyaux disposés sur toute la longueur de la fibre sont nommées fibres à chaîne nucléaire. Par ailleurs, les caractéristiques ATPasiques de la partie contractile des fibres intrafusales définissent deux types de fibres : des fibres rapides ou dynamiques et des fibres lentes ou statiques. Chaque fuseau a une terminaison sensitive primaire constituée par une fibre de gros diamètre myélinisée (type Ia) qui se ramifie dans la capsule pour se spiraler dans la région équatoriale sur toutes les fibres intrafusales. Elles conduisent l'influx nerveux à grande vitesse (80 m/s). Les terminaisons sensitives secondaires sont des fibres de fin diamètre, qui innervent la région réceptrice située de part et d'autre de la zone innervée par la terminaison primaire. Leur vitesse de conduction nerveuse est plus faible que celle des fibres Ia et elles innervent uniquement les fibres fusoriales statiques. L'innervation motrice de la partie contractile des fibres fusoriales est assurée par deux types de motoneurones γ, les motoneurones γ statiques et les motoneurones γ dynamiques (figure 17.6).

Cette dualité de structure reflète une dualité de fonctionnement du système fusorial. Lorsqu'un muscle est étiré, il existe deux phases dans le changement de la longueur : une phase dynamique pendant laquelle la longueur (l) se modifie, et une phase statique qui correspond à la stabilisation du muscle à une nouvelle longueur. De plus, la réponse des terminaisons primaires et secondaires à l'étirement (dl) du muscle dépend de la vitesse (dl/dt) de cet étirement. Si le fuseau est étiré lentement, la décharge transmise par les terminaisons Ia et II augmente progressivement et se maintient pendant toute la durée de l'étirement : c'est une *réponse statique* liée à l'excitation des fibres intrafusales statiques – à sac et à chaîne nucléaire. À l'inverse, lorsque la vitesse d'étirement est rapide, seules les terminaisons primaires sont étirées et fournissent une réponse intense. C'est une *réponse dynamique*, qui n'implique que les fibres à sac nucléaire, dynamiques. Lorsque le muscle est raccourci, l'activité des terminaisons primaires diminue, jusqu'à ce que la nouvelle longueur de la région réceptrice soit atteinte. Cette réponse dynamique permet une correction rapide lors de modifications inattendues de la longueur musculaire.

En synthèse, les terminaisons primaires codent la longueur et la vitesse de changement de la longueur du muscle, tandis que les terminaisons secondaires codent la longueur du muscle.

Cette dualité de fonctionnement est retrouvée dans la régulation du réflexe myotatique par les motoneurones γ. L'augmentation d'activité des motoneurones γ dynamiques potentialise la réponse dynamique des terminaisons primaires à l'étirement, mais n'a pas d'influence sur celle des terminaisons secondaires. L'augmentation d'activité des motoneurones γ statiques a un effet plus complexe ; elle augmente l'activité tonique – statique – des terminaisons primaires et secondaires, mais diminue la sensibilité dynamique des terminaisons primaires.

Ainsi, le système nerveux central peut ajuster de manière indépendante, et avec des cinétiques différentes, la sensibilité statique et dynamique du système fusorial, en vue de réguler le tonus musculaire et le mouvement.

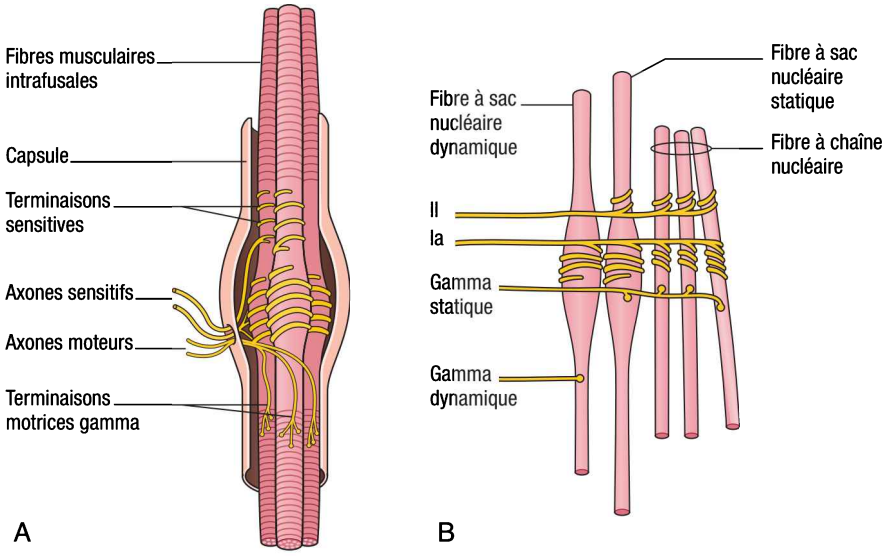


Figure 17.6 Structure du fuseau neuromusculaire. A. Schéma général. Le fuseau neuromusculaire est entouré d'une capsule. Les fibres musculaires intrafusales sont innervées par les axones du motoneurone γ. L'information provenant du fuseau est transmise à la moelle par les fibres issues des terminaisons sensitives primaires Ia et secondaires II. **B.** Le fuseau neuromusculaire est constitué de deux types de fibres : les fibres à sac nucléaire ou récepteur primaire et les fibres à chaîne nucléaire ou récepteur secondaire. Elles sont innervées par les terminaisons sensitives Ia et II et par les axones de deux types de motoneurones γ, les motoneurones γ statiques et les motoneurones γ dynamiques. Les fibres à sac nucléaire sont constituées de fibres dynamiques et de fibres statiques, innervées respectivement par les motoneurones γ dynamiques et les motoneurones γ statiques. Les fibres à chaîne nucléaire sont des fibres statiques, innervées par les motoneurones γ statiques. *D'après Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (4th ed.). New York : Elsevier ; 2000.*

Coordination des afférences spinales segmentaires au niveau du motoneurone α

Connexions Ia entre muscles agonistes et synergistes

Le corps des motoneurones α est suffisamment grand pour y insérer une microélectrode intracellulaire. On sait que l'électrode est insérée dans un motoneurone quand la stimulation antidromique de la racine ventrale permet d'obtenir un potentiel d'action. Ce type d'enregistrement permet de recueillir les *variations du potentiel de membrane du motoneurone* lorsque celui-ci va être soumis aux différentes afférences provenant des racines du même segment, homo- et controlatéral, ou des segments sus- et sous-jacents. La convergence de toutes ces afférences, le plus souvent par l'intermédiaire d'interneurones médullaires, fait considérer le motoneurone comme la voie finale commune sur laquelle convergent toutes les informations du système nerveux en vue d'une modification de la position du corps dans l'espace. L'excitation des fibres Ia provenant du muscle innervé par ce motoneurone entraînera une dépolarisation et un potentiel d'action dans ce motoneurone par voie réflexe monosynaptique. L'excitation des fibres Ia des muscles ayant la même fonction dans le même membre (muscles agonistes) entraînera également une dépolarisation de ce motoneurone sans que celle-ci atteigne le seuil liminaire pour la décharge d'un potentiel d'action, mais elle en facilitera l'apparition. Cette décharge surviendra grâce à la convergence temporelle et spatiale des différentes afférences de muscles agonistes. Si l'on stimule les afférences Ia de deux nerfs musculaires agonistes et que l'on enregistre l'amplitude de la réponse de la racine ventrale, on observe que la stimulation simultanée des deux nerfs déclenche une réponse dont l'amplitude est très supérieure à celle de la somme algébrique des deux réponses isolées. Dans le cas où la stimulation de l'un des nerfs musculaires aurait été infraliminaire, n'entraînant pas le déclenchement d'une réponse réflexe dans la racine ventrale, la stimulation du deuxième nerf musculaire permettra d'obtenir cette réponse, bien que la stimulation soit toujours infraliminaire.

L'excitation des fibres Ia est ainsi distribuée de façon *divergente* (figure 17.7) sur l'ensemble des motoneurones agonistes, mais aussi sur les muscles synergistes d'un même membre, comme le muscle quadriceps et le muscle soléaire qui étendent le membre inférieur.

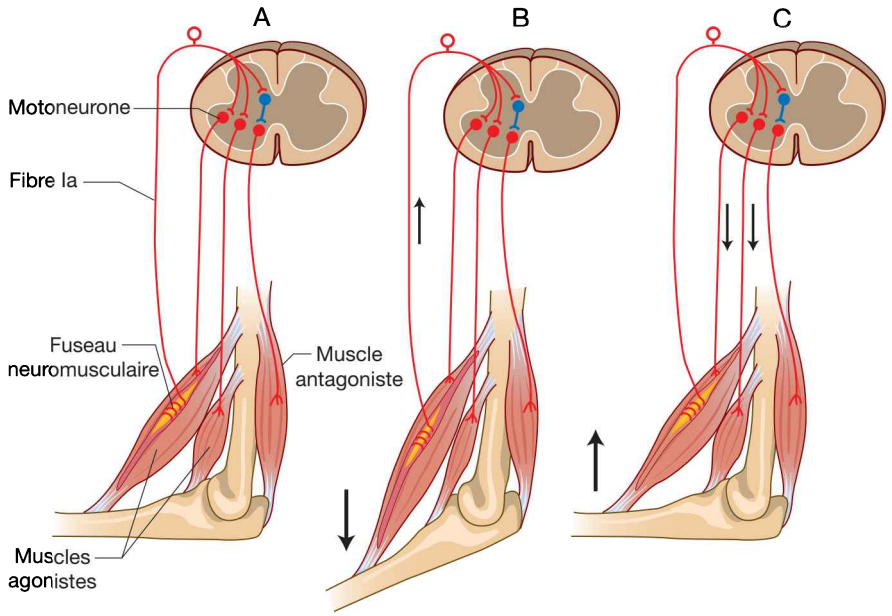


Figure 17.7 Innervation réciproque. A. Schéma des connexions neuronales. En bleu, l'interneurone inhibiteur. **B.** Étirement passif du biceps entraînant l'augmentation de fréquence de la décharge des fibres Ia. **C.** Contraction réflexe des muscles agonistes et inhibition des décharges du motoneurone innervant le muscle antagoniste. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

Inhibition réciproque Ia entre antagonistes

La stimulation du nerf musculaire provenant d'un muscle antagoniste réduira considérablement l'amplitude de la réponse réflexe monosynaptique obtenue sur la racine ventrale. Un enregistrement intracellulaire de l'un des motoneurones du muscle agoniste permettrait d'observer l'existence de potentiels inhibiteurs postsynaptiques, lors de la stimulation du nerf de l'antagoniste. On dit que cette inhibition est une *inhibition directe*. Elle n'est pas monosynaptique mais nécessite un interneurone entre les motoneurones et les fibres proprioceptives Ia (voir figure 17.7). *La facilitation monosynaptique ainsi que l'inhibition directe sont le fondement de l'innervation réciproque*, c'est-à-dire de la facilitation des muscles agonistes du même membre lorsque les afférences Ia d'un muscle sont mises en jeu, alors que les antagonistes du même membre sont inhibés.

Afférences Ib et afférences cutanées

On dénomme réflexe d'origine Ib, encore appelé *réflexe myotatique inverse*, le résultat de la stimulation des fibres Ib d'un muscle donné (figure 17.8). Celles-ci, par l'intermédiaire d'un interneurone, vont faciliter la réponse monosynaptique des muscles antagonistes du même membre et inhiber le réflexe monosynaptique du muscle stimulé et de ses agonistes. Le réflexe myotatique inverse permet de *réguler la tension musculaire pendant la contraction volontaire*. Il a un rôle de protection contre les conséquences néfastes d'un excès de tension (déchirure musculaire ou tendineuse).

Le réflexe général de flexion présente une coordination particulière avec le réflexe myotatique : en effet, la mise en jeu de la boucle polysynaptique résultant de la stimulation cutanée *facilite les fléchisseurs et inhibe les extenseurs du membre stimulé*, quelle que soit leur réponse myotatique résultant de la mise en jeu des fibres Ia. Par conséquent, *les réflexes polysynaptiques sont prioritaires* par rapport au maintien permanent du tonus. L'ensemble de ces réponses obtenues au niveau du motoneurone sous l'influence des stimulations segmentaires et hétérosegmentaires est également sous le contrôle des voies suprasegmentaires descendantes, c'est-à-dire le faisceau corticospinal et les voies extrapyramidales ainsi que les faisceaux originaires du tronc cérébral (vestibulospinal, réticulospinal, rubrospinal).

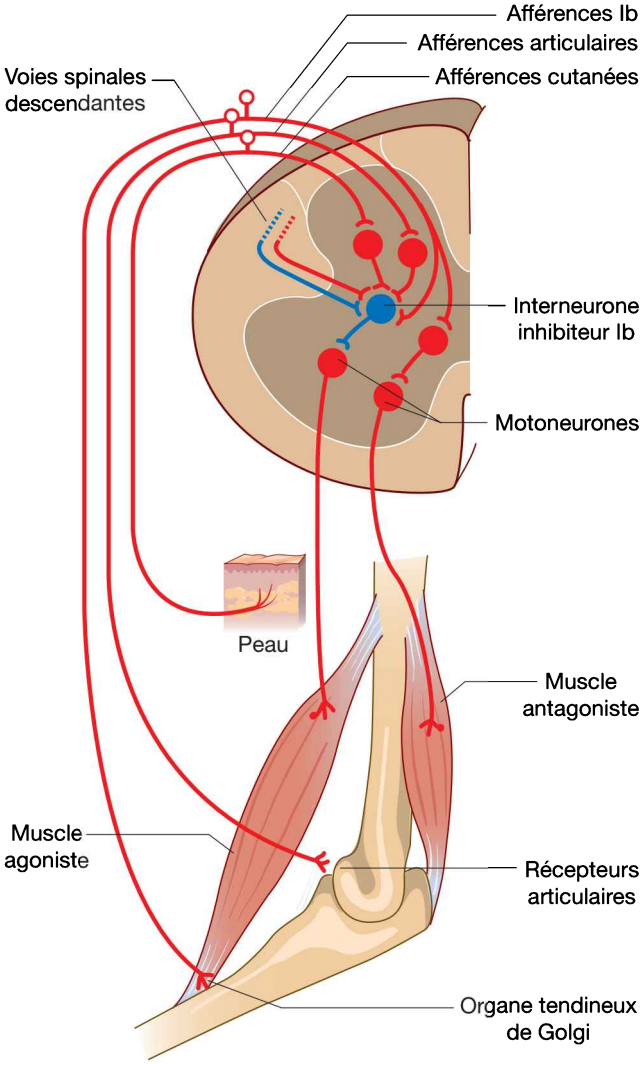


Figure 17.8 Régulation de la tension musculaire par les fibres Ib provenant des organes tendineux de Golgi. Ces axones se projettent sur un interneurone inhibiteur pour le muscle concerné et facilitent les motoneurones des antagonistes. L'interneurone inhibiteur Ib reçoit également des afférences suprasegmentaires, articulaires et cutanées. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier ; 1991.*

Réflexes spinaux et syndrome pyramidal

Le réflexe myotatique est sous le contrôle des voies descendantes par deux mécanismes : l'*inhibition des motoneurones gamma* et l'*inhibition présynaptique*. L'inhibition présynaptique est exercée par la voie corticospinale sur les terminaisons Ia et diminue l'efficacité du réflexe myotatique. Les motoneurones γ sont activés de manière tonique par la formation réticulée activatrice du tronc cérébral. Cette activation est modulée négativement par les centres moteurs supérieurs.

En cas de lésion des voies pyramidales, ces deux mécanismes de contrôle inhibiteur sont déficients. L'activité des motoneurones gamma et la décharge Ia augmentent dans la boucle du réflexe myotatique. On observe un *syndrome pyramidal* (spasticité), qui comporte une *hyper-réflexie ostéotendineuse*, avec des réflexes vifs et diffusés à d'autres articulations et un *clonus*, et une *hypertonie* avec augmentation du tonus musculaire. L'hyper-réflexie ostéotendineuse est liée à l'augmentation de la réponse dynamique du réflexe myotatique ; l'hypertonie est liée à l'augmentation de sa réponse statique. Cette hypertonie est dite élastique, cédant en lame de canif lors de l'étirement par la mise en jeu du réflexe myotatique inverse. Le *signe de Babinski*, réponse en extension du gros orteil lors de la stimulation cutanée du bord externe de la plante du pied, traduit une perte d'inhibition de réflexes spinaux cutanés.

Chapitre 18

Le contrôle de la posture par le tronc cérébral et le vestibule

Emmanuelle Apartis-Bourdieu (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Posture, tonus et système moteur descendant médial 207
Mise en évidence du contrôle de la moelle par le tronc cérébral – rigidité de décérébration 207
Les deux systèmes réticulaires descendants 208
Régulation du tonus musculaire et de la posture par le vestibule 210

Posture, tonus et système moteur descendant médial

La *posture*, ou position maintenue par le corps dans l'espace, dépend du *tonus* musculaire qui est contrôlé par le *réflexe myotatique* (qui prédomine sur les muscles extenseurs chez l'homme et sur les fléchisseurs chez la chauve-souris dont la position antigravitaire est « la tête en bas », activant ainsi les muscles fléchisseurs). En station debout, le réflexe myotatique permet par exemple de lutter directement contre la gravité en maintenant le tonus des muscles extenseurs – antigravitaires – en réponse à leur étirement. Ce système n'est pas figé car l'arc réflexe constitué par la fibre afférente Ia et le motoneurone efférent α est régulé par le *motoneurone* γ qui modifie la sensibilité du fuseau neuromusculaire (voir chapitre 17). Ce système spinal s'adapte à des informations fournies par le monde extérieur par l'intermédiaire des systèmes de contrôle moteur descendants. Les *systèmes moteurs descendants* qui se projettent à la moelle pour contrôler l'activité musculaire comportent quatre principales voies. Ces voies proviennent des noyaux vestibulaires – voie vestibulospinale –, de la formation réticulée du tronc cérébral – voie réticulospinale – du noyau rouge – voie rubrospinale – et du cortex moteur – voie corticospinale. Les voies vestibulospinale et réticulospinale, toutes deux issues du tronc cérébral, constituent un système dit médial, car leurs axones traversent le tronc cérébral et la moelle près de la ligne médiane et innervent principalement les muscles du tronc et de la racine des membres, dont les motoneurones ont une position médiane dans la corne antérieure. Les voies corticospinale et rubrospinale constituent un système latéral, dont les axones descendent dans la colonne latérale de la moelle, se projettent principalement sur des motoneurones de position latérale dans la corne antérieure, qui innervent la musculature distale des membres (voir figure 20.4).

Les expériences de lésions réalisées chez le singe par Lawrence et Kuypers en 1968 ont montré que les deux systèmes ont des fonctions différentes. Les animaux ayant des lésions du système latéral récupèrent rapidement la capacité de marcher et de grimper, mais restent incapables de prendre des morceaux de nourriture dans de petits trous. À l'inverse, les animaux ayant une lésion du système médial sont capables de manipuler de petits objets mais chutent lorsqu'ils essayent de marcher et grimper. En synthèse, le *système latéral* permet le contrôle fin du mouvement volontaire (voir chapitre 20), tandis que le *système médial* contrôle la posture. Le tronc cérébral contient un certain nombre de systèmes de contrôle qui permettent de réguler le tonus de tous les muscles pour que le corps prenne une position dans l'espace. Ces systèmes sont pilotés d'une part par les afférences sensitives et sensorielles, et d'autre part par la pesanteur via le vestibule.

Mise en évidence du contrôle de la moelle par le tronc cérébral – rigidité de décérébration

La découverte de la régulation du tonus musculaire par le tronc cérébral est fortuite. Dans les années 1940, au cours de recherches sur le rôle joué par les différents noyaux du tronc cérébral sur l'alternance veille-sommeil, il s'est avéré

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

qu'une section du tronc cérébral passant entre les tubercules quadrijumeaux et faisant une transsection complète du pont (*section intercolliculaire transpontine*) entraînait l'apparition d'une *rigidité permanente de tous les muscles* extenseurs chez les félins (figure 18.1). Cette contraction entraîne une extension des quatre membres, de la queue, et un rejet de la tête en arrière correspondant à une *posture antigravitaire* dans la mesure où les muscles extenseurs chez le quadrupède sont plus intensément contractés que les muscles fléchisseurs. Cette rigidité expérimentale a été nommée *rigidité de décérébration*, puisque la section transpontine isolait une partie du cerveau du tronc cérébral et de la moelle.

Lorsque la décérébration est produite expérimentalement chez le primate, ou survient chez l'homme suite à des lésions cérébrales étendues, elle produit une augmentation moins permanente du tonus des extenseurs, surtout favorisée par les stimulations nociceptives. Elle correspond à une *exagération des réflexes myotatiques* de tous les muscles puisque la section des racines dorsales fait disparaître la rigidité. De plus, l'enregistrement de la racine ventrale et de la racine dorsale montre une décharge permanente des deux. Cela indique que les fibres γ contractent la partie musculaire des fuseaux. La décharge des fibres Ia qui en résulte entraîne alors l'activation réflexe des motoneurones α. La position en extension résulte notamment du plus grand nombre de fuseaux neuromusculaires contenus dans les muscles antigravitaires et par conséquent de leur plus grande innervation par des fibres Ia.

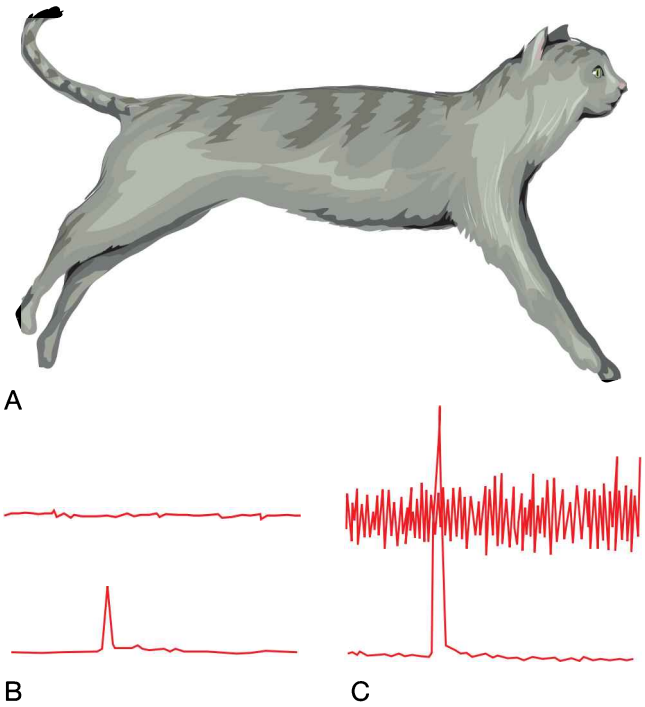


Figure 18.1 La section du tronc cérébral intercolliculaire transpontine entraîne une rigidité de tous les muscles avec une posture en extension des membres de la tête et de la queue chez l'animal (A). Comme le montre l'enregistrement simultané de l'activité myographique d'un muscle extenseur (**B** et **C**, ligne du haut) et de son réflexe monosynaptique sur la racine ventrale correspondante (ligne du bas), la stimulation répétitive à 300 Hz de la région mésencéphalique – qui contient les corps cellulaires des neurones du système réticulaire facilitateur (SRF) – facilite le réflexe et augmente l'activité myographique (**C**).

Les deux systèmes réticulaires descendants

Systèmes réticulaires bulbaire et mésencéphalique

La formation *réticulée* est constituée d'amas de neurones qui ne sont pas regroupés en noyaux mais dispersés dans le tronc cérébral. Elle comporte un *système modulateur ascendant*, dont les neurones se projettent sur le thalamus et le cortex et sont impliqués dans le contrôle de la vigilance et d'autres fonctions cérébrales, et un *système moteur descendant* vers la moelle qui est impliqué dans des fonctions motrices telles que le contrôle postural et la locomotion. Le principal mode d'action de la formation réticulée du tronc cérébral dans le maintien de la posture du corps contre la gravité dans la station debout est de faciliter l'activité des muscles axiaux et des membres. Les neurones réticulaires impliqués dans cette fonction sensorimotrice spécifique reçoivent des informations somatosensorielles qu'ils intègrent en lien avec le système cérébelleux et vestibulaire pour déterminer la posture. La formation réticulaire comporte deux systèmes de contrôle moteur descendants (figure 18.2) originaires de deux régions différentes du tronc cérébral qui ont été mises en évidence par des stimulations électriques du tronc cérébral en 1946 par Rhines et Magoun.

La partie mésencéphalique du tronc cérébral contient le *système réticulaire facilitateur mésencéphalique* (SRF). Le SRF joue un rôle majeur dans la rigidité de décérébration. Ses axones empruntent le faisceau réticulospinal médial. Ce faisceau est direct (ne croise pas la ligne médiane) et aboutit principalement sur les motoneurones de la musculature axiale du cou et du tronc et sur ceux des muscles extenseurs des membres. La stimulation du SRF à la fréquence de 300 Hz entraîne une facilitation – non réciproque – des motoneurones α et γ, attestée par une augmentation de la réponse réflexe monosynaptique. La facilitation s'exerce de façon directe sur le corps des motoneurones α et γ (connexion monosynaptique).

Le deuxième système est constitué par l'ensemble des neurones réticulaires de la région bulbaire. Son action est inhibitrice; c'est pourquoi on l'a appelé *système réticulaire inhibiteur bulbaire* (SRI). Il est situé caudalement au SRF. Ses axones empruntent le faisceau réticulospinal antérolatéral par voie directe et croisée. La stimulation répétitive du SRI à la fréquence de 70 Hz entraîne une inhibition des motoneurones α et γ des muscles extenseurs par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur situé dans la corne antérieure (connexion disynaptique).

Contrôles encéphaliques des systèmes réticulaires

Le réflexe myotatique des différents groupes musculaires dépend donc d'une balance perpétuelle entre l'activité du SRI et celle du SRF. L'activité du SRI est permanente, entraînant une inhibition constante de la boucle myotatique alors que le SRF ne présente qu'une activité peu importante en

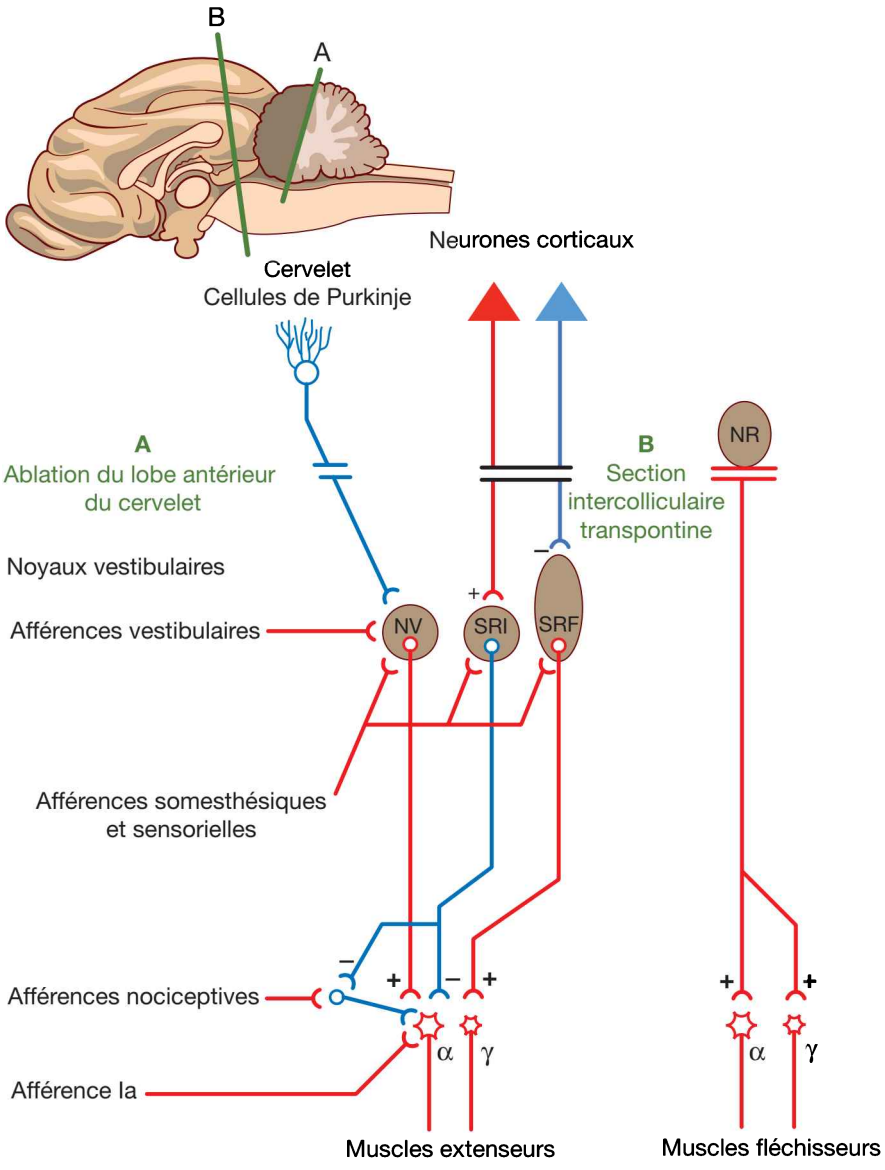


Figure 18.2 La section intercolliculaire transpontine (B) à l'origine de la rigidité de décérébration supprime l'action inhibitrice du système réticulaire inhibiteur (SRI) sur les motoneurones médullaires des muscles extenseurs. Elle ne supprime pas complètement l'action du système réticulaire facilitateur (SRF), qui reste activé par les afférences somatosensorielles. L'activité de la voie vestibulospinale est préservée lors de la section B, localisée en amont du noyau vestibulaire (NV) et ajoute son effet sur la rigidité de décérébration. La rigidité de décérébration est augmentée si on associe à la section intercolliculaire transpontine une ablation du lobe antérieur du cervelet (section A) qui, normalement, exerce une inhibition des noyaux vestibulaires. La section B supprime également l'excitation des muscles fléchisseurs par le noyau rouge (NR). En rouge : excitation ; en bleu : inhibition. *Adaptée de Kandel E., Schwartz J., Jessel T. Principles of neural sciences (PNS), 3rd ed. New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

situation normale. Cette activité réticulaire physiologique résulte de stimulations provenant des zones encéphaliques. Les zones impliquées dans la mise en jeu du SRI sont l'aire corticale motrice supplémentaire, le noyau caudé, le lobe antérieur du cervelet, ainsi que les barorécepteurs carotidiens et aortiques. Le rôle joué par les neurones contenus dans ces structures peut être démontré par destruction ou stimulation. En cas de destruction, le système réticulaire inhibiteur n'étant plus mis en jeu, on assiste à une augmentation du tonus musculaire. À l'inverse, la stimulation de ces différentes structures, en particulier du lobe antérieur du cervelet, inhibe de façon notable l'activité myotatique.

Le SRF est sous la dépendance des *afférences polysensorielles non spécifiques thalamiques*, c'est-à-dire celles qui ne présentent pas de somatotopie et ne se projettent pas sur le cortex (voir chapitre 9). Ces afférences excitatrices régulent la vigilance et ont une action stimulante sur le milieu intérieur (voir chapitre 20). Si ces afférences polysensorielles provenant de la périphérie jouent un rôle facilitateur en stimulant le SRF, le *cortex cérébral* pour sa part joue un *rôle inhibiteur du SRF* permanent ; en effet, le refroidissement cortical donne une facilitation plus importante du réflexe monosynaptique lorsqu'on stimule le SRF que lorsque le cortex est laissé intact.

L'existence des deux systèmes de contrôle réticulaires, l'un inhibiteur, l'autre facilitateur, sur l'intensité du tonus musculaire fournit une explication à la rigidité de décérébration. La section intercolliculaire transpontine supprime les afférences corticales excitatrices sur la SRI, tandis que la SRF, déconnectée du cortex qui ne l'inhibe plus, fonctionne spontanément de façon tonique sous l'influence des afférences somesthésiques et sensorielles. Dans ce modèle de lésion, le cervelet reste fonctionnel et les noyaux vestibulaires jouent toujours leur rôle dans la régulation du tonus musculaire.

Dans le *syndrome pyramidal* (voir chapitre 17), les anomalies du tonus et des réflexes sont liées en grande partie à la suppression du contrôle inhibiteur descendant exercé par le cortex sur la moelle par l'intermédiaire de la SRF.

Régulation du tonus musculaire et de la posture par le vestibule

La pesanteur à laquelle nous sommes soumis en permanence doit être prise en compte pour régler le tonus des différents groupes musculaires lors des postures et des mouvements. Cette adaptation à la pesanteur se nomme équilibration. Nous pouvons par exemple savoir que nous allons tomber par notre perception visuelle du mouvement de l'espace environnant. Nous le savons aussi immédiatement en raison des mouvements de notre tête, qui se déplace avec une certaine vitesse et une certaine accélération angulaire et subit une déviation de sa position normale par rapport au champ de gravité ; ces informations cinétiques et de position du corps nous sont transmises à chaque instant par le système vestibulaire (voir chapitre 12) et permettent un ajustement du tonus musculaire et de la posture par les projections du tronc cérébral sur la moelle épinière, par l'intermédiaire du faisceau vestibulospinal. Ce contrôle vestibulaire réflexe permet une réponse plus rapide et plus efficace que des voies utilisant les informations visuelles ou proprioceptives, qui impliquent un traitement par le cortex cérébral. Elle est appelée *réflexe vestibulospinal*.

La voie vestibulospinale a pour rôle principal de maintenir une *activité tonique dans les muscles antigravitaires*. Le *faisceau vestibulospinal latéral* est issu du noyau vestibulaire latéral et se projette sur la corne antérieure homolatérale de la moelle épinière (figure 18.3). L'effet de cette projection est une facilitation non réciproque, aussi bien des motoneurones α que des motoneurones γ (co-activation α, γ) qui innervent les muscles des membres homolatéraux. L'activité tonique provenant du saccule et de l'utricule entraîne une excitation constante prédominant sur les extenseurs des jambes et les fléchisseurs des bras chez l'homme. Ce tonus musculaire permanent a pour objet de maintenir la posture érigée contre la pesanteur. C'est par l'intermédiaire de ce noyau que les modifications brusques de position de la tête seront interprétées pour modérer le tonus musculaire, en vue d'éviter la chute lors du démarrage et de l'arrêt d'un autobus (voir chapitre 12). Par ailleurs, le noyau latéral est le siège de projections spécifiques du lobe antérieur du cervelet dont le rôle est d'inhiber l'activité de ce noyau vestibulaire et de contrebalancer les afférences facilitant le tonus musculaire (voir figure 18.2).

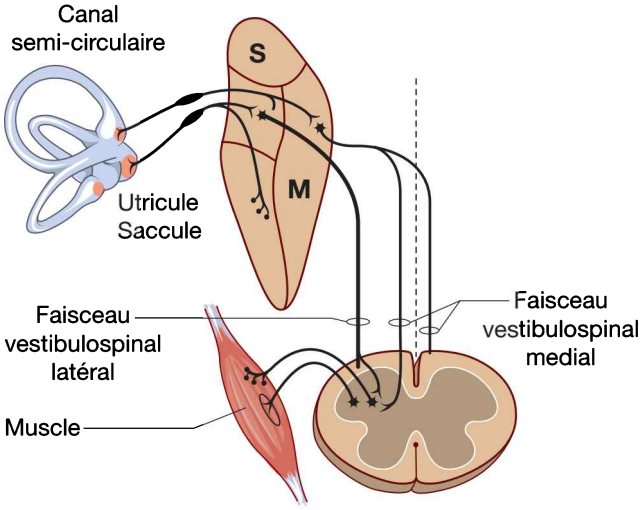


Figure 18.3 Voies de régulation du tonus musculaire par le vestibule. Noyaux vestibulaires supérieur (S), latéral et médian (M). *Modifiée de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

Un autre exemple de réponse vestibulospinale est la réponse observée chez l'homme lors d'une chute verticale brusque et imprévisible d'une certaine hauteur et qui consiste en une réponse en extension avec contraction des muscles antigravitaires des muscles des membres inférieurs destinés à réceptionner la chute. La latence de cette réponse est courte, inférieure à 100 ms. Elle est innée et produite de manière non consciente. Elle fait partie d'un large registre de réponses automatiques qui permettent d'adapter la posture en réaction à des perturbations inattendues.

Des *adaptations posturales* sont également indispensables lors de la réalisation de mouvements volontaires élaborés. Par exemple, attraper avec la main un objet éloigné du centre de gravité du corps pourrait déstabiliser l'équilibre en station debout s'il n'existait pas des mécanismes permettant d'adapter la posture de manière anticipée. La preuve du rôle de la *voie réticulospinale* dans ce processus a été apportée par une expérience réalisée chez l'animal. Un chat dont les membres reposent sur quatre plateformes de force est conditionné à appuyer sur une pédale pour obtenir une récompense alimentaire. Pendant cette tâche, on passe d'une situation à quatre points d'appui au sol à un appui sur trois points seulement. Le lever du membre antérieur est précédé d'un ajustement postural stéréotypé qui répartit le poids du corps sur les trois membres fixes. Cet ajustement postural est indispensable au maintien de l'équilibre pendant l'exécution du mouvement futur. Si la formation réticulée est inactivée pharmacologiquement, l'anticipation n'existe pas et l'animal perd son équilibre de manière transitoire. Il se rétablit grâce la mise en jeu du réflexe vestibulospinal par un mécanisme rétroactif.

Chapitre 19

La locomotion

Emmanuelle Apartis-Bourdieu

PLAN DU CHAPITRE

Activités motrices rythmiques 211
Cycle locomoteur 211
Le générateur central spinal de la marche. . . . 212
Contrôle du générateur central spinal de la marche 213

La locomotion correspond à une activité musculaire *cyclique*, coordonnée et *automatique*, qui peut être modulée par le contrôle volontaire, en particulier lors de changements de direction ou de vitesse. La marche est une forme particulière de locomotion. Le cycle locomoteur est produit dans la moelle épinière par un générateur constitué de neurones rythmiques organisés en un réseau local, qui est sous la dépendance de centres cérébraux supérieurs.

Activités motrices rythmiques

Le bulbe et la moelle épinière des vertébrés et des invertébrés sont capables de générer des activités motrices rythmiques organisées sans l'intervention de centres suprabulbaires, ni d'afférences périphériques. Les réseaux de neurones spécialisés dans la génération de ces activités sont dénommés CPG pour *central pattern generator*. Ces microcircuits de réseaux de neurones préformés contiennent l'information nécessaire pour coordonner un schéma moteur spécifique tel que la marche, la mastication ou la respiration. Lorsque l'un de ces réseaux est activé, le comportement qu'il contrôle s'exprime. Ils sont constitués d'interneurones qui activent un certain groupe de motoneurones selon une certaine séquence et inhibent les motoneurones qui peuvent contrer le mouvement attendu. L'activation d'un CPG peut être déclenchée par la volonté comme lorsque la marche est initiée.

Le mécanisme des activités rythmiques a été particulièrement étudié dans la nage de la lamproie dont la moelle épinière isolée survit pendant plusieurs heures dans un milieu salin. Ce mouvement de nage consiste en des ondulations du corps qui se propagent de la tête vers la queue sous l'effet de l'activation des muscles paravertébraux avec un retard constant d'un segment vertébral à l'autre. On peut montrer sur une moelle isolée l'existence de bouffées d'activité sur les racines ventrales alternant d'un côté à l'autre et apparaissant de façon successive dans les segments de moelle de la tête vers la queue. Ces activités sont déclenchées quand on ajoute du glutamate dans le liquide de survie. La fréquence d'apparition de ces bouffées sur une même racine est de 1 à 3 cycles par seconde. Cette expérience montre que la moelle épinière isolée est capable de générer une activité rythmique de nage suggérant l'existence de deux CPG, l'un droit, l'autre gauche, dans les différents segments de moelle qui sont coordonnés les uns avec les autres de segment en segment (figure 19.1). L'organisation de ces CPG et leur *autorythmicité* ont été décrites. Chaque demi-centre se composerait de quatre types de neurones organisés en boucle : les motoneurones (MN) contractant les muscles et dont les axones parcourent les racines ventrales ; des interneurones excitateurs (E) dont le transmetteur est le glutamate ; des cellules commissurales (CC) inhibant le générateur controlatéral ; et des interneurones inhibiteurs (L) homolatéraux. L'autorythmicité des neurones E dépend d'un récepteur-canal transmembranaire perméable aux ions Na^+ et Ca^{++} qui s'ouvre lorsque se fixe du glutamate ou son agoniste le NMDA. Voltage-dépendant, ce récepteur devient encore plus perméable au cours de la dépolarisation en chassant un ion Mg^{++} fixé dans le canal. Le calcium qui pénètre dans la cellule se fixe alors sur un autre canal perméable au K^+ quand la membrane est dépolarisée, ce qui fait revenir le potentiel transmembranaire à sa valeur de repos. In vivo, l'activité de nage serait sous la dépendance de neurones excitateurs glutamatergiques localisés dans la formation réticulée bulbaire et qui se projettent sur les CPG segmentaires.

Cycle locomoteur

La marche est constituée d'une activité alternée des membres inférieurs. Cette succession de doubles appuis et d'appuis unilatéraux correspond à une séquence précise d'activation des muscles des membres inférieurs. Le cycle de marche, encore appelé cycle locomoteur, est constitué de deux phases (figure 19.2) : une *phase d'appui* comprenant une période de double appui antérieur de réception, suivie d'un temps d'appui unilatéral, pied à plat ; et une *phase oscillante*, elle-même débutant par un double appui postérieur d'élan suivi de la phase oscillante proprement dite.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

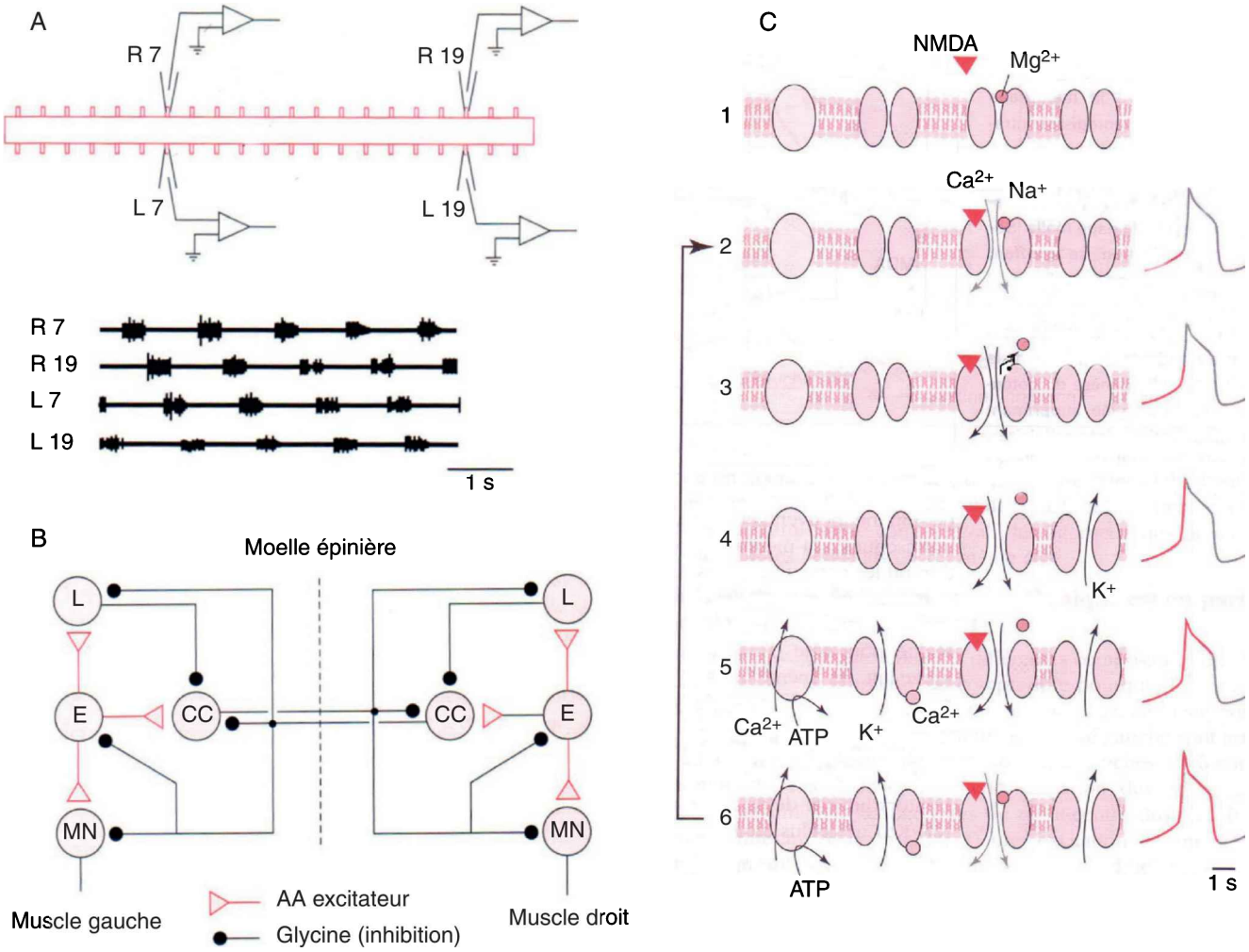


Figure 19.1 Activité rythmique de la moelle de lamproie isolée. A. Des électrodes d'enregistrement sont disposées sur les racines ventrales des racines droites et gauches des segments 7 et 19. Elles permettent d'enregistrer des activités neurographiques rythmiques à 1 cycle par seconde, alternantes entre droite et gauche et décalées dans le temps entre le segment 7 et le segment 19 lorsque l'on dépose du glutamate dans le milieu de survie de la préparation. **B.** Représentation théorique du fonctionnement des deux CPG droit et gauche d'un segment de moelle. Dans ce modèle de réseaux, le neurone E est excitateur de tous les autres. Le neurone CC est inhibiteur de tous les autres neurones controlatéraux, y compris le neurone E. On peut expliquer ainsi l'alternance des décharges droite-gauche. **C.** Mécanismes membranaires proposés pour expliquer l'autorythmicité du neurone E. La génération du potentiel d'action est découpée en six étapes faisant intervenir un canal entrant perméable au sodium et au calcium lorsque du glutamate ou du NMDA se fixe sur son site récepteur (dépolarisation) et un canal sortant pour le potassium qui s'ouvre par la fixation du calcium intracellulaire (repolarisation). *Source : adapté de Neurophysiologie, organisation et fonctionnement du système nerveux, D. Richard et D. Orsal (3e éd.) Paris : Dunod ; 2007.*

Le générateur central spinal de la marche

Les mouvements de marche et les comportements locomoteurs en général sont produits par un CPG localisé dans la moelle épinière. Ils sont constitués de cycles avec l'alternance de flexion et d'extension des membres. Les neurones moteurs qui commandent les muscles fléchisseurs et extenseurs reçoivent des influx synaptiques excitateurs et inhibiteurs alternatifs. Cela a été clairement démontré chez l'animal. Un solide argument pour l'existence de ce générateur chez l'homme provient de l'observation des nouveau-nés. Juste après la naissance, on observe des mouvements de marche rythmés lorsqu'on maintient le nouveau-né en position verticale et qu'on le déplace lentement sur une surface horizontale. Il s'agit du *réflexe archaïque automatique de marche*. Chez l'homme, le CPG spinal de la marche est le plus probablement localisé dans la moelle spinale lombaire. Le CPG active de manière séquentielle les muscles impliqués dans la phase d'appui de la marche, puis ceux de la phase oscillante.

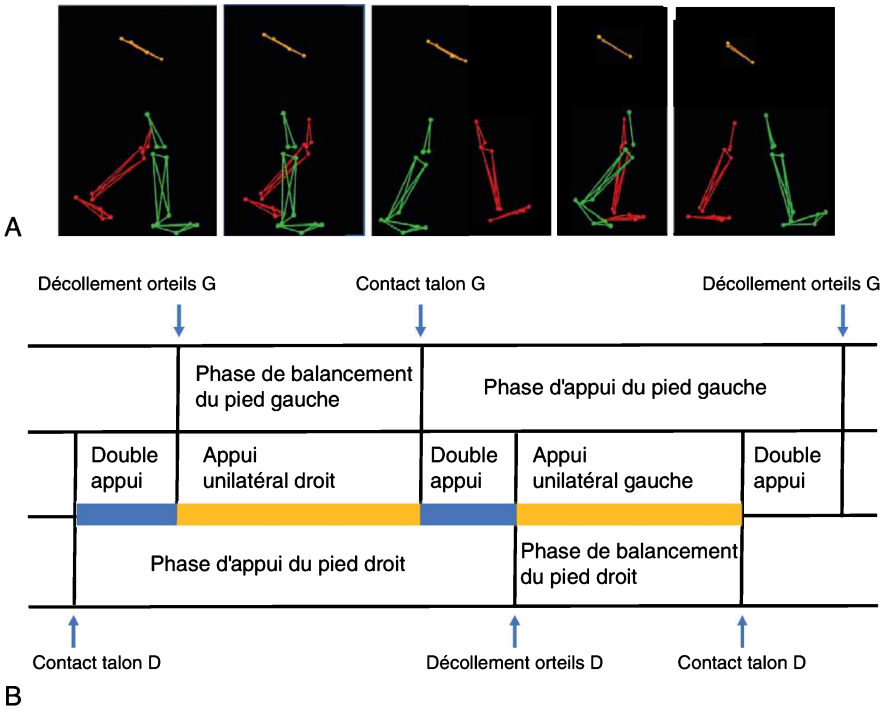


Figure 19.2 Le cycle locomoteur. Enregistrement dynamique par une caméra infrarouge de la position des articulations des deux membres inférieurs (**A**) au cours des différentes phases du cycle de la marche (**B**) chez l'homme. *Source : adaptée de Gras P. et al. La marche. EMC 26-013-A-10 Elsevier Masson 1996, avec l'aimable contribution de Jean-Charles Lamy et Pasquale Varriale, Plateforme d'analyse quantifiée de la marche. Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris.*

Contrôle du générateur central spinal de la marche

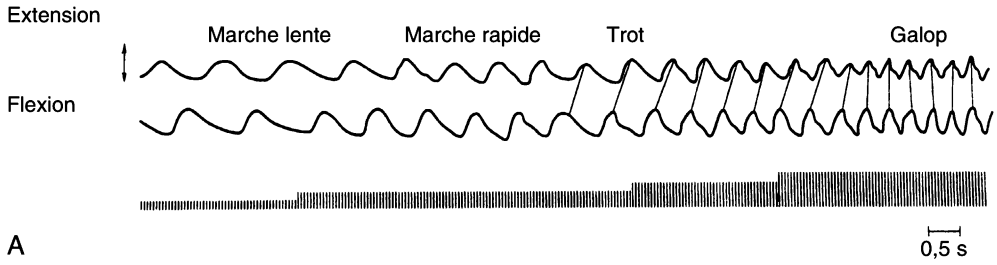
Le générateur spinal central de la marche est sous l'influence de différentes structures supraspinales du système moteur et d'afférences sensorielles. Pendant la croissance, les structures motrices descendantes vont se développer progressivement, permettant la transformation d'une marche automatique en une marche sous contrôle volontaire caractérisée par l'évolution d'une alternance de flexions et d'extensions grossières vers une séquence d'activations musculaires plus élaborée.

Aires locomotrices du tronc cérébral

Le CPG spinal de la marche est sous le contrôle d'aires locomotrices situées dans le tronc cérébral qui initient la marche et contrôlent sa vitesse. Les expériences princeps, conduites chez le chat décérébré en analysant sa marche sur un tapis roulant, ont révélé que la stimulation électrique tonique d'une aire mésencéphalique, appelée *région mésencéphalique locomotrice* (RML), *induit l'initiation du pas*. Si l'on augmente progressivement l'intensité de stimulation, la fréquence du rythme de la locomotion augmente aussi, avec un passage progressif d'une marche lente vers une marche rapide, puis vers le trot puis le galop (figure 19.3). Cette activation descendante est transmise au système locomoteur spinal par des neurones de relais situés dans la *formation réticulée médiane* (FRM), à l'origine de la voie réticulospinale située dans le funiculus ventrolatéral. Lorsque cette voie est sectionnée, la stimulation de la RML ne permet plus d'induire l'initiation du pas. Comme chez la lamproie (voir plus haut), l'implication du récepteur NMDA au glutamate dans l'activation du système locomoteur spinal a été démontrée chez le chat ; en effet, l'administration intrathécale de substances agonistes du glutamate, qui se lient aux récepteurs NMDA au niveau de la moelle, permet d'initier la marche, tandis que l'application d'antagonistes de ces récepteurs bloque l'initiation de la locomotion induite par la stimulation électrique de la RML.

Rôle des afférences sensorielles et du cervelet

Les afférences sensorielles intervenant dans le contrôle de la marche sont multiples : somesthésiques – proprioceptives et cutanées –, vestibulaires, visuelles et auditives, et permettent d'adapter au mieux la locomotion aux conditions de l'environnement rencontrées. Les *informations proprioceptives* modulent directement l'activité du générateur spinal et des motoneurones (figure 19.4). Elles apportent également les informations au *cervelet* qui permettent le réajustement de la posture et la correction et des paramètres cinétiques du mouvement (voir chapitre 21).



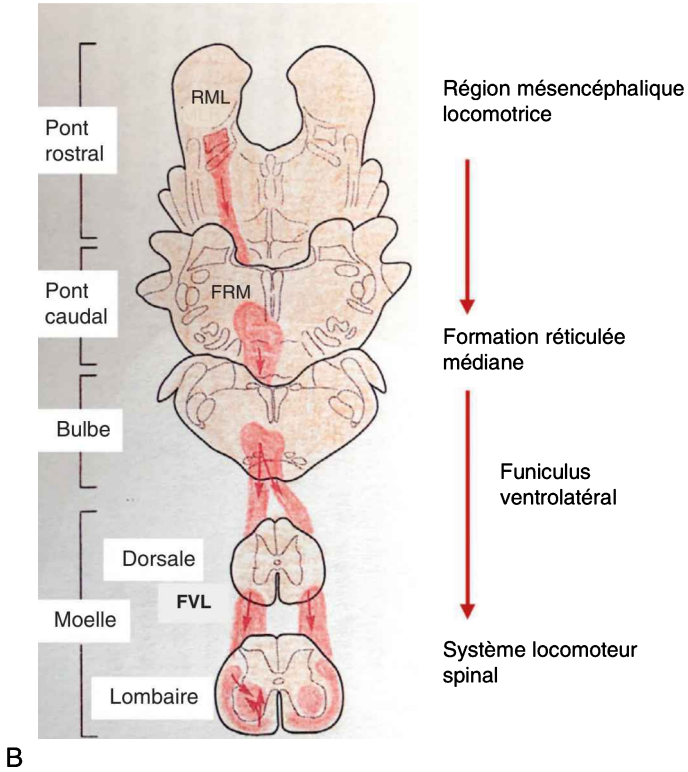


Figure 19.3 Mise en évidence du rôle de la région mésencéphalique locomotrice chez le chat. A. Effet de l'augmentation de l'intensité de la stimulation électrique de la région mésencéphalique locomotrice (RML) sur la vitesse de locomotion. **B.** La région mésencéphalique locomotrice contrôle le CPG spinal, par l'intermédiaire de ses projections sur la formation réticulée médiane (FRM) qui transitent dans le funiculus ventrolatéral (FVL). *Source : adapté de Kandel E. et Schwartz J. Principles of neural sciences (PNS) (4th ed.) New York; Elsevier 2000. Chap. 42, Locomotion, p. 737–755. Figure 37.11.*

Ganglions de la base et cortex cérébral

Au niveau supérieur cortical, les circuits qui relient les ganglions de la base aux différentes aires corticales – le cortex moteur, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pariétal – apportent une contribution essentielle à la *programmation* des diverses séquences de la marche, en particulier l'initiation et l'exécution, mais aussi la coordination visuomotrice. Lors de la marche normale, nous guidons le plus souvent nos pas en utilisant des repères visuels. Les informations visuelles sont transmises au cortex moteur (voir figure 19.4) qui joue un rôle essentiel dans cette *coordination visuomotrice*. Les sujets dont le cortex moteur est lésé peuvent continuer à marcher sur un sol lisse et sans inclinaison, mais ont une altération marquée de leur capacité de marcher en présence d'obstacles.

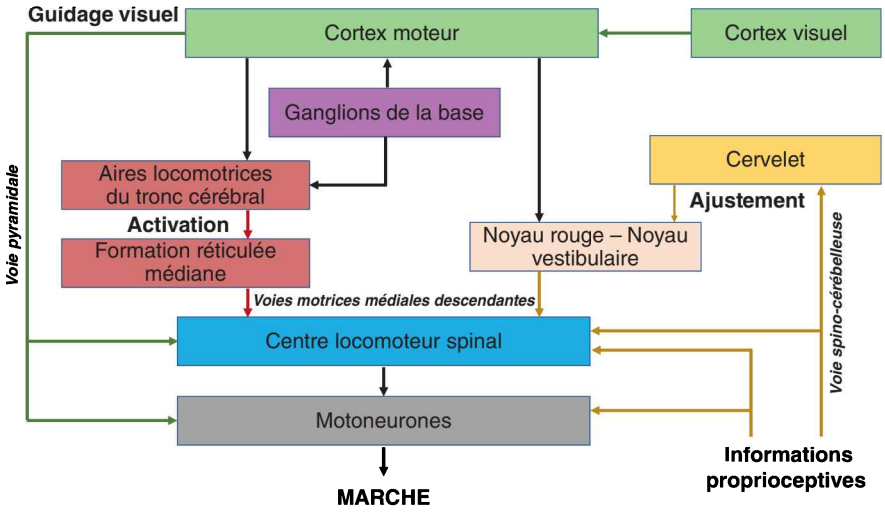


Figure 19.4 Systèmes corticaux et sous-corticaux du contrôle locomoteur. *Source : adapté de Lefebvre L. Troubles de la marche. EMC 5-0761 Elsevier Masson 2010; et de Kandel E. et Schwartz J. Principles of neural sciences (PNS) (4th ed.) New York; Elsevier 2000. Chap. 42, Locomotion, p. 737–755. Figure 37.10.*

Analyse quantifiée et troubles de la marche

Chez l'homme, le cycle locomoteur peut faire l'objet d'une *analyse quantifiée de la marche*, par des techniques associant l'enregistrement de la position de différents segments de membre dans l'espace à l'aide de capteurs multiples détectés par des caméras infrarouges (voir figure 19.2), l'enregistrement de l'activité électromyographique des membres inférieurs et l'enregistrement de la dynamique du contact des pieds avec le sol par une plateforme de force. Cette analyse est utilisée pour la recherche sur la physiologie de la marche, mais également en exploration fonctionnelle neurologique afin de mieux déterminer quel système de contrôle moteur (voir figure 19.4) dysfonctionne chez un malade dont la marche est altérée.

L'*akinésie parkinsonienne* (voir chapitre 21) se traduit par des difficultés d'initiation de la marche, des petits pas et des phases d'interruption brutale de la marche avec piétinement. L'*ataxie cérébelleuse* se traduit par une marche d'allure ébrieuse, avec un polygone de sustentation élargi, des embardées latérales d'amplitude plus ou moins amples qui ne sont pas aggravées par la privation des informations visuelles. L'*ataxie proprioceptive* se traduit par une marche talonnante, avec un contact trop brutal du talon sur le sol lié au déficit sensitif et une augmentation du temps de double appui, qui sont aggravés par la fermeture des yeux.

This page intentionally left blank

Chapitre 20

La motricité volontaire

Emmanuelle Apartis-Bourdieu (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Mise en évidence des aires corticomotrices . . . 217
Aire motrice primaire 217
Faisceau corticospinal 218
Autres aires corticales impliquées dans le mouvement volontaire 219

Les mouvements volontaires diffèrent des mouvements réflexes pour plusieurs raisons essentielles : d'abord, un mouvement volontaire est intentionnel, ensuite, son déclenchement ne dépend pas d'un stimulus extérieur et, enfin, le mouvement volontaire est amélioré par l'expérience et l'apprentissage.

Le mouvement volontaire est donc particulièrement complexe comparé au mouvement réflexe puisqu'il nécessite d'abord d'identifier et de localiser une cible, ensuite d'organiser un plan d'action et pour finir d'exécuter un programme. Le plan et l'exécution sont élaborés au niveau cortical à un niveau conscient. Les informations sensorielles et sensitives, si elles ne sont pas à l'origine du déclenchement du mouvement volontaire, sont intégrées par les systèmes de contrôle du mouvement volontaire. Le mouvement est finalement généré par l'activation du faisceau corticospinal qui relie l'aire motrice primaire aux motoneurones de la corne antérieure de la moelle spinale.

Mise en évidence des aires corticomotrices

Trois conditions sont nécessaires pour qu'une région du cortex cérébral soit considérée comme *corticomotrice* :

1. la stimulation électrique de cette région doit produire des mouvements stéréotypés ;
2. l'ablation de cette région doit supprimer ces mouvements ou les perturber ;
3. la décharge des neurones qui sont situés à cet endroit du cortex doit être modifiée quelques fractions de secondes avant ou pendant l'exécution d'un mouvement volontaire mémorisé.

Il s'avère que plusieurs régions corticales répondent à ces conditions. Les principales sont l'*aire motrice primaire* (M1, aire 4 de Brodmann) située dans la région frontale ascendante, le *cortex prémoteur* situé plus en avant dans la région frontale, et l'*aire motrice supplémentaire* (AMS) de localisation plus médiane (figure 20.1), ces deux dernières zones constituant l'aire 6. Certaines zones du cortex pariétal présentent également ces caractéristiques, et notamment le *cortex pariétal postérieur* qui reçoit des projections corticocorticales du cortex visuel. Des stimulations électriques de ces zones ont été pratiquées chez l'homme à l'occasion d'interventions de neurochirurgie ou chez le singe et elles entraînent l'apparition de mouvements stéréotypés. Une lésion corticale affectant ces territoires entraîne une paralysie ou une désorganisation du mouvement du côté controlatéral à la lésion.

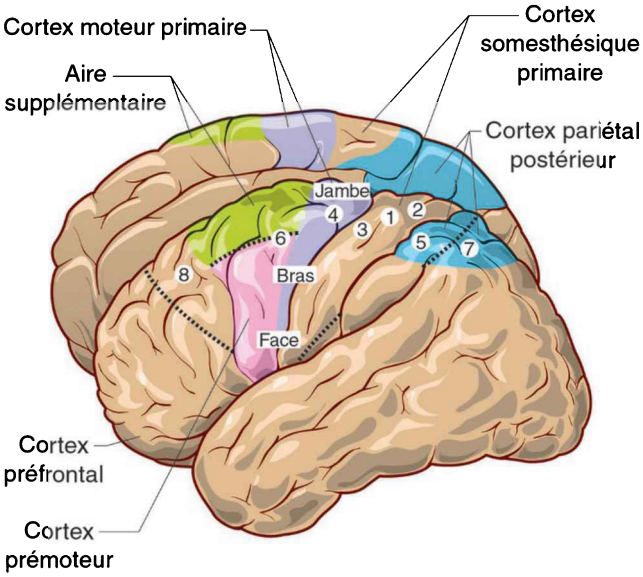


Figure 20.1 Localisation des différentes aires corticomotrices chez l'homme. Les numéros sont ceux attribués par Brodmann en 1909 aux aires corticales. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier ; 1991.*

Aire motrice primaire

La stimulation très localisée à l'aide de courant de faible intensité de la surface de l'aire frontale ascendante a permis d'établir une carte du corps appelée *carte somatotopique* du

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

cortex moteur primaire (Penfield et Jasper), dans laquelle le sujet se trouve représenté la tête en bas, les pieds étant situés à la face interne de la fente interhémisphérique (figure 20.2). De telles stimulations activent un nombre restreint de neurones corticaux. Ces neurones corticaux permettent l'élaboration d'un mouvement relativement bien localisé dans certaines parties du tronc ou des membres controlatéraux. Cette représentation somatotopique est appelée *homunculus moteur*. Elle ne correspond pas exactement à la reproduction du corps, car la surface corticale d'une région est proportionnelle à son implication dans la réalisation de mouvements élaborés. Ainsi, la représentation de la main, de la tête et de la langue se trouve extrêmement développée chez l'homme, comparativement à celle du membre inférieur. Chez les petits singes, dont le pied est préhensile, la représentation du pied est aussi importante que celle de la main. À l'inverse, la représentation du tronc et des cuisses est particulièrement limitée. Bien entendu, plus la représentation d'une partie du corps est étendue, plus la stimulation fine localisée du cortex correspondant entraînera des mouvements précis affectant parfois une petite portion d'un muscle seulement. À l'inverse, la destruction localisée d'une partie du cortex moteur entraînera une paralysie controlatérale du territoire correspondant.

Les enregistrements et microstimulations qui ont permis de dresser la carte somatotopique montrent que toutes les cellules d'une même colonne corticale perpendiculaire à la surface du cortex sont impliquées simultanément. Le cortex moteur apparaît ainsi comme une succession de colonnes cellulaires de 300 à 400 µm de diamètre, parallèles entre elles et fonctionnellement disposées en damier. Cette organisation en colonne est commune à celle des cortex primaires, par exemple le cortex somesthésique ou visuel. Chaque colonne du cortex moteur primaire constitue une unité fonctionnelle chargée de contrôler un muscle ou un groupe de muscles synergiques, en permettant le recrutement simultané d'un grand nombre de cellules corticospinales impliquées dans la même fonction.

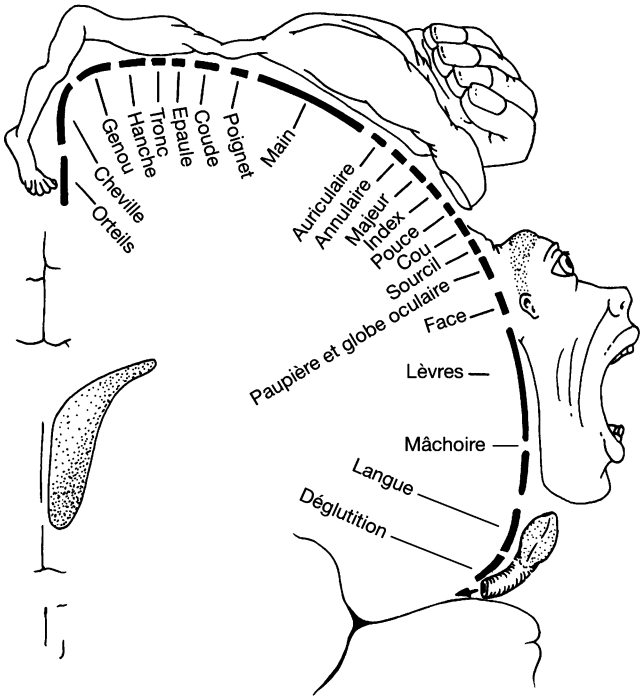


Figure 20.2 Organisation somatotopique du cortex moteur primaire (*homunculus moteur*). *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 13.20.*

Le cortex moteur primaire constitue la voie finale commune corticale de la commande exécutoire du mouvement. L'enregistrement chronique d'une portion bien localisée du cortex à l'aide d'électrodes extracellulaires fixées à demeure dans la boîte crânienne permet d'enregistrer l'activité de neurones dont on connaît la projection au niveau périphérique.

Au cours des mouvements libres de l'animal, l'enregistrement de neurones de la zone corticale motrice primaire permet de recueillir une décharge préexistante à la mise en route du mouvement, et durable lors du mouvement volontaire.

La comparaison des décharges à l'occasion de mouvements réalisés dans des postures différentes permet de conclure que les cellules enregistrées codent à la fois la *direction* et la *force du mouvement* : plus la force du mouvement est grande, plus la fréquence de décharge des neurones corticaux est importante dans la période qui précède ce mouvement. La direction intentionnelle du mouvement ne sera pas codée par des cellules isolées, mais par des populations de neurones dont l'ordre d'apparition des décharges successives correspond à la mise en jeu des muscles impliqués dans le mouvement.

Faisceau corticospinal

Les voies efférentes des régions corticomotrices qui viennent commander les motoneurones spinaux se nomment *voies descendantes corticospinales* (figure 20.3) ou *faisceau pyramidal* et sont constituées des axones des neurones pyramidaux des couches V et VI du cortex. Les axones du faisceau pyramidal ont un gros diamètre et une conduction rapide de l'information (jusqu'à 70 m/s). La moitié des fibres nerveuses des faisceaux corticospinaux provient du *cortex moteur primaire* localisé dans la région du gyrus précentral du lobe frontal (aire 4, selon la classification de Brodmann). Un tiers provient de la *région prémotrice* située en avant du cortex primaire (aire 6). Le reste provient des *aires somesthésiques primaires* qui correspondent aux aires 1, 2 et 3. Les fibres corticospinales parcourent alors la région postérieure de la capsule interne pour arriver dans le tronc cérébral où elles se divisent en deux groupes : les trois quarts des fibres décussent (croisent) au niveau du bulbe et parcourent le *faisceau corticospinal latéral* controlatéral (ou pyramidal croisé) pour venir innerver les motoneurones controlatéraux au cortex originel. Le dernier quart des fibres ne décussent pas mais restent homolatérales et forment le *faisceau corticospinal ventral* (ou pyramidal direct).

Chez l'homme, les fibres les plus médiales de la capsule interne innervent les noyaux moteurs du tronc cérébral, constituant le *faisceau corticobulbaire*. Elles établissent des connexions monosynaptiques avec les neurones moteurs bulbaires. Leur projection est bilatérale pour les noyaux innervant les muscles de la langue (noyau du XII), du

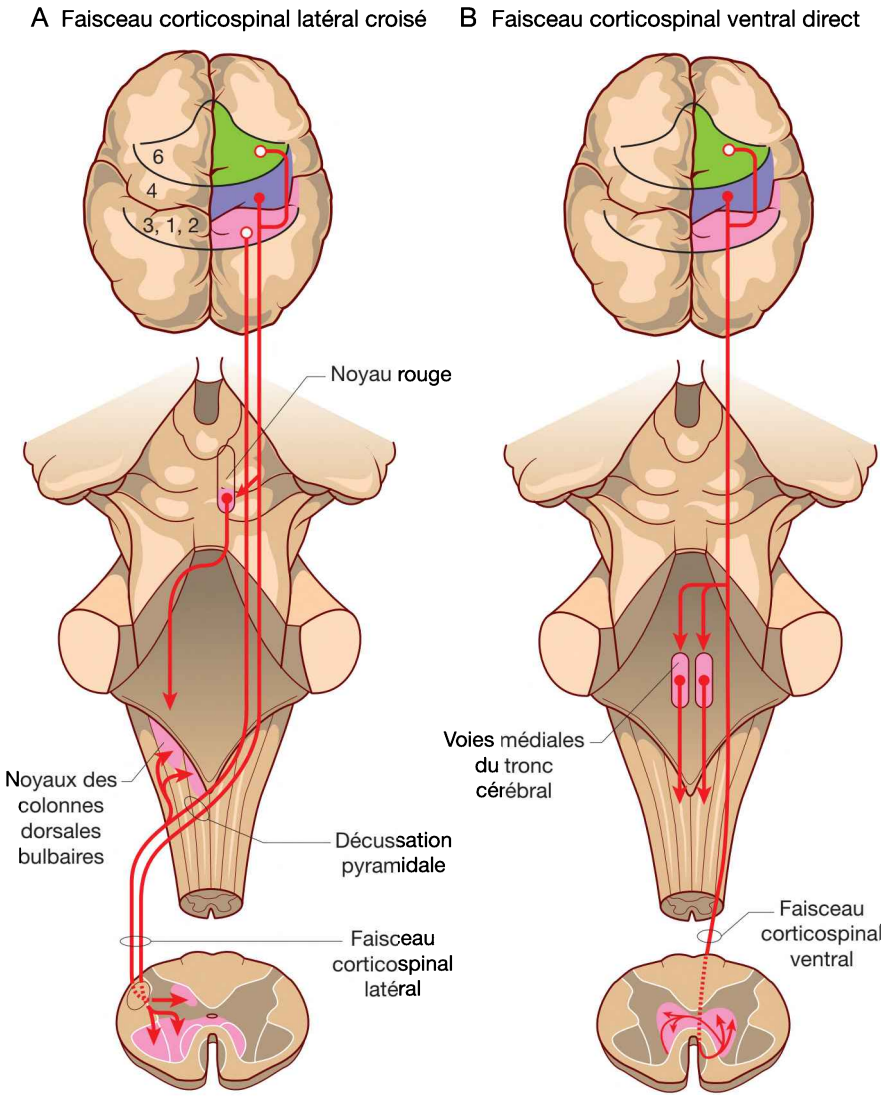


Figure 20.3 Les deux voies corticospinales. A. Les cellules pyramidales de la voie latérale croisée sont localisées dans les aires 4 et 6 (motrice primaire et prémotrice) et les aires 1, 2 et 3 (somesthésiques primaires) et se projettent sur la partie latérale de la corne antérieure où se situent les motoneurones spinaux des membres. Des neurones des aires motrices contrôlent le noyau rouge. **B.** Les cellules pyramidales de la voie ventrale directe sont localisées principalement dans l'aire 6 et se projettent sur la partie médiale de la corne antérieure où se situent les motoneurones spinaux des muscles du cou et paravertébraux du tronc. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

muscle masséter (noyau moteur du V) et les muscles faciaux supérieurs (noyau du VII). En revanche, elle est croisée de façon prédominante pour les muscles situés dans la partie inférieure de la face.

Au niveau spinal, les deux faisceaux corticospinaux se projettent sur les motoneurones de la corne ventrale avec lesquels ils établissent des relais monosynaptiques. Le nombre total des fibres du faisceau corticospinal est très inférieur à la somme totale de tous les motoneurones de la corne antérieure et chaque axone corticospinal se divise en de très nombreuses branches qui viennent innerver plusieurs motoneurones. Le faisceau corticospinal latéral innerve préférentiellement les motoneurones correspondant aux muscles des membres, qui sont situés à la partie latérale de la corne antérieure. Il contrôle tout particulièrement les mouvements précis liés à la contraction des muscles les plus distaux tels que ceux de la main et des doigts, qui sont paralysés de manière prédominante lors de sa lésion. Il contrôle également les muscles proximaux des membres. Le faisceau corticospinal ventral innerve les motoneurones les plus médians de façon bilatérale. Ces motoneurones correspondent aux muscles axiaux du tronc et du cou (figure 20.4). Le faisceau corticospinal ventral est impliqué dans le contrôle de la posture axiale, incluant la station debout.

Autres aires corticales impliquées dans le mouvement volontaire

Les régions du cerveau impliquées dans la planification et la préparation de l'action sont situées en dehors du cortex moteur primaire. Schématiquement, l'AMS élabore le plan moteur à un niveau abstrait, le cortex prémoteur code pour les types d'actions à réaliser pour remplir le plan et

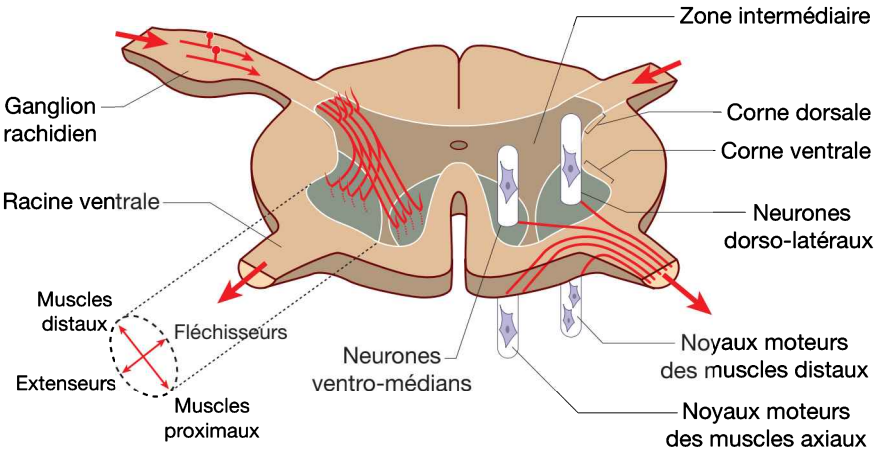


Figure 20.4 Organisation spatiale des motoneurones et de leurs axones dans la corne antérieure de la moelle. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

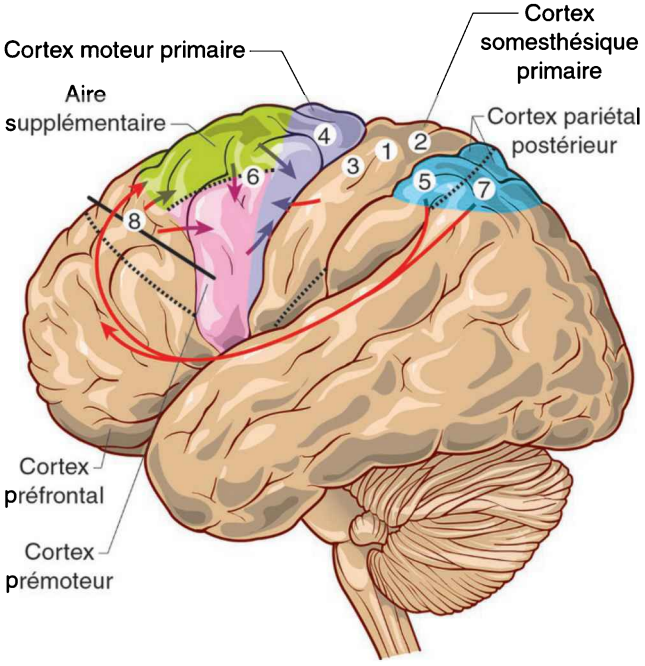


Figure 20.5 Connexions corticocorticales pour la prise de décision du mouvement volontaire. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier; 1991.*

l'aire motrice primaire exécute la commande pour activer le muscle. La démonstration de la hiérarchie entre les différentes structures qui contrôlent le mouvement repose sur des études qui combinent la précision anatomique de la tomographie par émission de positons (TEP) avec la précision temporelle de la magnétoencéphalographie (MEG). L'activité de l'AMS est observée 100 à 300 ms avant le début d'une action; le cortex prémoteur commence à s'activer de 100 ms avant le début du mouvement jusqu'à son début; l'activité du cortex moteur primaire démarre au début du mouvement et continue pendant 100 ms.

L'aire corticale prémotrice prépare le mouvement et permet la transformation sensorimotrice

L'aire prémotrice (figure 20.5) est située à la face externe du lobe frontal juste en avant de l'aire M1. Sa dénomination reflète surtout sa fonction d'envoi d'une commande au cortex moteur primaire, en s'activant juste avant lui. Elle inclut une zone spécifique, l'aire oculomotrice frontale, qui contrôle les mouvements oculaires (aire 8). La stimulation électrique du cortex prémoteur provoque des mouvements de l'hémicorps opposé avec une organisation somatotopique qui ressemble à celle de l'aire motrice primaire. Les mouvements déclenchés sont toutefois plus complexes : émission de son, mouvements rythmiques, mouvements de mastication, de déglutition. Sa destruction ne provoque pas de paralysie, mais perturbe la planification et l'organisation de certains mouvements fins dans l'espace. L'une des conséquences de ce type de lésion est la préhension forcée (*grasping reflex* des Anglo-Saxons). Cette anomalie consiste à fermer la main de façon automatique et durable chaque fois qu'une stimulation tactile est appliquée à la paume.

Une particularité des neurones du cortex prémoteur est leur décharge en réponse à un signal sensoriel externe – par exemple visuel ou auditif – lorsque ce signal donne l'ordre de réaliser un mouvement. Le cortex prémoteur joue un rôle important dans la transformation des informations sensorielles par le système moteur – transformation sensorimotrice – afin de réaliser des mouvements adaptés à l'environnement. Il permet par exemple de transformer l'information visuelle issue du cortex occipital qui permet de localiser un objet en une commande motrice permettant d'atteindre l'objet avec la main.

L'aire motrice supplémentaire planifie les mouvements complexes unilatéraux et bilatéraux

L'AMS est située dans la région frontale qui prolonge l'aire motrice primaire dans la région interhémisphérique. Dans cette région aussi, il existe une somatotopie dans laquelle le

corps se trouve représenté avec la face et les membres supérieurs dans la région antérieure et les membres inférieurs vers la région postérieure. Le rôle de l'AMS est de programmer les mouvements complexes plutôt que de les exécuter. En effet, chez des animaux portant des électrodes d'enregistrement implantées chroniquement, on observe que les neurones situés dans cette aire sont activés chaque fois qu'un animal prend la décision d'effectuer un mouvement complexe. Cette activité survient toujours avant l'apparition du mouvement lui-même. Une augmentation locale du débit sanguin cérébral est observée corrélativement à cette activité électrique. Chez l'homme, l'activité de l'AMS enregistrée à l'aide de techniques d'électroencéphalographie de surface peut précéder le mouvement d'une seconde et plus. Elle est d'autant plus ample que le mouvement est complexe. L'AMS se projette sur les cortex moteurs homolatéral et controlatéral et sur l'AMS controlatérale ; par conséquent, son activité influence le contrôle moteur des deux côtés du corps. Des lésions isolées de l'aire motrice supplémentaire ne provoquent pas de paralysie. En revanche, on observe deux types de troubles moteurs importants après la lésion unilatérale de cette aire : d'une part, l'orientation des segments distaux des membres devient impossible pour réaliser un mouvement complexe coordonnant par exemple l'ensemble du bras, de l'avant-bras et des doigts du membre controlatéral ; d'autre part, la coordination entre les deux membres supérieurs devient impossible pour réaliser une tâche nécessitant simultanément l'activité des deux mains. Une main ne peut pas réaliser un geste de manière indépendante, sans que l'autre main ne tende à réaliser le même mouvement.

L'aire pariétale ascendante participe au faisceau corticospinal et à l'activité motrice

Le rôle exact de l'aire pariétale ascendante dans l'activité motrice reste problématique, mais il est acquis que 20 % environ du faisceau corticospinal est efférent de cette région. Comme la région pariétale ascendante reçoit de façon privilégiée les informations somesthésiques en provenance du thalamus, cette région a longtemps été considérée comme exclusivement sensitive. C'est pourquoi elle avait reçu antérieurement le nom d'aire somesthésique primaire. En fait, la stimulation de cette aire avec une intensité bien supérieure à celle nécessaire pour stimuler les neurones de l'aire motrice principale provoque des contractions musculaires controlatérales chez l'animal peu anesthésié. Les mouvements obtenus sont des mouvements de réalisation lente affectant plusieurs groupes musculaires (mouvements en rampe). Une organisation somatotopique motrice grossière peut être retrouvée. La destruction de cette aire entraîne un déficit dans les mouvements fins de la partie distale des membres. Enfin, on a pu mettre en évidence que les cellules corticales de l'aire pariétale ascendante présentaient des décharges avant le début des mouvements, mais seulement si la réalisation du mouvement qui succédait à cette décharge était un mouvement lent. Sur le plan du fonctionnement, il semble donc que la différence entre les aires corticales dites motrices et les aires corticales dites sensitives ne soit pas aussi tranchée qu'on le pense ordinairement. C'est pourquoi, pour désigner l'ensemble des aires corticomotrices, on tend à utiliser la dénomination d'« aires sensorimotrices ».

Le lobe pariétal postérieur fournit une aide visuelle et sensitive au mouvement

La région qui correspond aux aires 39 et 40 pariétales associatives présente une importante spécialisation hémisphérique. En effet, chez le sujet droitier, le lobe pariétal postérieur gauche est spécialisé dans l'élaboration du langage. En revanche, le lobe droit est spécialisé dans le traitement de l'information sur la position du corps dans l'espace. C'est aussi l'aire sur laquelle se projettent les informations d'origine visuelle en vue de leur utilisation pour l'organisation des mouvements. L'intégration des représentations de l'environnement externe dans un programme moteur constitue une *transformation sensorimotrice* indispensable à la planification et à la programmation motrice. Par exemple, les mouvements consistant à aller attraper un objet placé dans une certaine position de l'espace, dits mouvements de *reaching*, sont altérés en cas de lésion pariétale ; ce type de mouvement nécessite de transformer les informations visuelles concernant la position de l'objet définie selon un référentiel sensoriel visuel en un plan moteur, grâce à la transformation en un nouveau référentiel, moteur et centré sur la main ; les informations proprioceptives concernant la position des différentes parties du corps et le mouvement en cours de réalisation sont envoyées aux cortex prémoteur et moteur primaire pour permettre la sélection du programme moteur approprié.

Les patients présentant des lésions de ces régions montrent des perturbations de l'attention qui sont nommées *négligence sensitive*. Bien que les sensations et les informations visuelles soient parfaitement normales, ces patients ne reconnaissent pas les objets complexes placés à portée de leur vision ou de leur main. Ils ne sont donc pas capables d'utiliser les informations fournies par le côté controlatéral ou par la vision du champ controlatéral. Il en résulte que leurs mouvements ne sont pas correctement coordonnés en fonction de la perception qu'ils ont de l'espace situé devant eux. Pour prendre un exemple, des patients souffrant de telles lésions dessinent un cadran d'horloge correctement, mais ils placent tous les chiffres d'un même côté.

This page intentionally left blank

Chapitre 21

Le contrôle de la motricité volontaire par le cervelet et les ganglions de la base

Emmanuelle Apartis-Bourdieu, Yulia Worbe

PLAN DU CHAPITRE

Cervelet 223
Les ganglions de la base 229

Le cervelet et les ganglions de la base se trouvent en dérivation sur les voies qui vont des aires corticomotrices à la moelle (voir figure 16.4). Leur rôle est de contrôler les voies corticospinales, vestibulospinales et réticulospinales qui parviennent aux motoneurones de la corne antérieure. Ils sont indispensables pour la réalisation d'un mouvement harmonieux et précis et pour réguler le tonus nécessaire à leur exécution, sans être capables de déclencher le mouvement. Le cervelet est impliqué principalement dans la coordination et la correction des mouvements, les ganglions de la base dans l'initiation et la sélection de l'action. Les deux systèmes jouent également un rôle important dans l'apprentissage moteur.

Cervelet

Le cervelet (qui signifie « petit cerveau ») constitue 10 % du volume total de la masse encéphalique, mais contient la moitié de la totalité des neurones. Il est connecté à tous les systèmes sensorimoteurs et se projette sur tous les systèmes qui se terminent sur la voie finale commune. Si son ablation complète ne perturbe pratiquement pas les sensations ou la force musculaire, elle modifie le *tonus musculaire* et désorganise la *coordination* des mouvements.

Le cervelet contrôle les *paramètres cinétiques du mouvement* (vitesse, accélération), son amplitude et sa direction. Il reçoit des informations des afférences sensorielles proprioceptives relatives au mouvement en cours de réalisation et une copie des informations efférentes corticospinales, relatives à la commande motrice corticale, les compare – *cervelet comparateur* – et réagit en apportant des corrections en continu. Le cervelet est également capable de programmer des mouvements – *cervelet programmateur* –, permettant une anticipation plus rapide qu'un système de correction simple. Ces programmes cérébelleux sont impliqués dans l'*apprentissage moteur* et l'*adaptation sensorimotrice*. Le cervelet joue également un rôle dans le *contrôle de l'équilibre* par ses connexions avec le système vestibulaire.

Division anatomique et fonctionnelle du cervelet en trois zones

Le cervelet occupe la partie postérieure de la fosse crânienne. Sa surface corticale contient des corps cellulaires (substance grise), tandis que sa partie interne ne contient que des axones (substance blanche). Le cervelet contient quatre noyaux situés à la profondeur du cervelet, qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur : le *noyau fastigial*, le *noyau globulaire*, le *noyau emboliforme* et le *noyau dentelé*. Ces noyaux constituent le relais des voies efférentes du cortex cérébelleux, qui parcourent les pédoncules cérébelleux supérieurs pour se projeter vers le cortex cérébral ou les motoneurones spinaux. Les voies afférentes au cervelet parcourent les pédoncules cérébelleux moyens pour les axones qui proviennent du tronc cérébral (noyaux du pont), et les pédoncules cérébelleux inférieurs pour ceux qui proviennent de la moelle (voie spinocérébelleuse).

Le cervelet est constitué de trois zones anatomiques principales : le vermis qui est la zone centrale, les hémisphères cérébelleux et le lobe floculonodulaire (figure 21.1). Les hémisphères cérébelleux comportent une zone médiale et une zone latérale. Par ailleurs, le vermis et les hémisphères se répartissent dans le lobe antérieur et postérieur (le plus volumineux).

Les trois zones fonctionnelles du cervelet, vestibulocervelet, spinocervelet et cérébrocervelet, sont définies par la nature de leurs afférences (voir figure 21.1). Le vestibulocervelet, constitué du lobe floculonodulaire, reçoit des

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

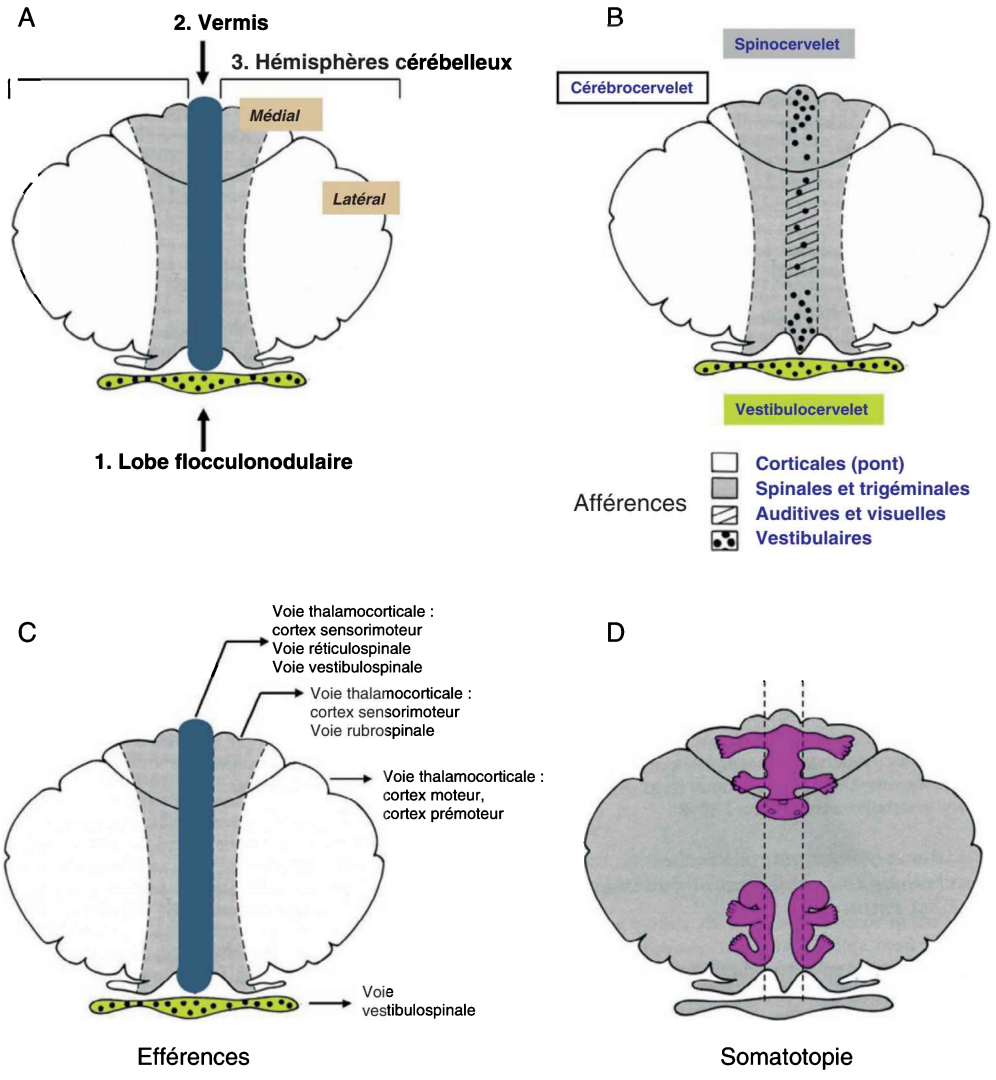


Figure 21.1 Organisation anatomofonctionnelle du cervelet. A. Les trois zones anatomiques principales du cervelet. **B.** Les trois zones fonctionnelles définies par la nature de leurs afférences. **C.** Somatotopie du spinocervelet. Le vermis contient la représentation du tronc et du cou, et les hémisphères latéraux celle des membres et de la tête. Ces territoires sont à l'origine de deux circuits parallèles pour le contrôle moteur axial et distal. **D.** Efférences cérébelleuses. Les multiples projections du spinocervelet interviennent, par une régulation spinale, dans le contrôle du tonus, de l'équilibre et de l'exécution motrice. Le cérébrocervelet intervient dans la planification et la programmation motrice par ses projections sur le cortex moteur et prémoteur via la voie thalamocorticale. Le vestibulocervelet intervient dans la régulation du tonus, de l'équilibre, de la posture par ses efférences sur la voie vestibulospinale et sur le contrôle oculomoteur par ses projections sur le tronc cérébral.

informations vestibulaires. Le spinocervelet, constitué du vermis et de la partie médiale des hémisphères cérébelleux, reçoit des informations somesthésiques spinales et trigéminales. Le cérébrocervelet reçoit des informations issues du cortex cérébral via un relais pontique.

Les afférences au cervelet envoient leurs informations aux cellules de Purkinje du cortex cérébelleux. Les cellules de Purkinje constituent, avec leur projection sur les neurones de relais des noyaux profonds, l'unité fonctionnelle principale du cervelet et l'origine des sorties cérébelleuses (voir figure 21.3).

Ainsi, le vermis se projette sur le noyau fastigial, le cortex du cervelet intermédiaire se projette sur les noyaux globulaire et emboliforme (aussi appelés noyaux interposés), et le cortex du cervelet latéral se projette sur le noyau dentelé. En revanche, le vestibulocervelet se projette directement sur les noyaux fastigiaux sans relais par un noyau cérébelleux profond. Par ailleurs, le cervelet reçoit aussi des afférences issues de l'olive inférieure bulbaire qui sont impliquées, d'une manière non spécifique d'une fonction donnée, dans les mécanismes de plasticité synaptique cérébelleuse liés à l'apprentissage moteur et à l'adaptation sensorimotrice (voir plus loin).

Les principales projections des axones des neurones des noyaux profond cérébelleux constituent la voie vestibulospinale pour le vestibulocervelet, la voie thalamocorticale vers le cortex sensorimoteur pour le spinocervelet, et la voie thalamocorticale vers le cortex moteur et prémoteur pour le cérébrocervelet (voir figure 21.1). Les voies vestibulospinale, réticulospinale et rubrospinale constituent également des projections des voies de sortie du spinocervelet.

Machinerie neuronale du cervelet

L'organisation neuronale du cortex cérébelleux est d'une grande simplicité, toujours identique à elle-même, quelle que soit la partie du cervelet que l'on examine. Trois couches corticales contiennent cinq types de neurones (cellules étoilées, cellules en panier, cellules de Golgi, cellules granulaires et cellules de Purkinje) et quatre types de fibres (les fibres parallèles, les fibres moussues, les fibres grimpantes et les axones des cellules de Purkinje) (figure 21.2). Le nombre total des seules cellules granulaires est estimé à 10^{11} chez l'homme, ce qui est plus important que le nombre des neurones contenus dans le cerveau lui-même. Les *afférences* au cervelet sont constituées par des *fibres moussues* et des *fibres grimpantes* qui sont *excitatrices*. Les fibres moussues sont les plus nombreuses et elles viennent dépolariser les cellules granulaires. Les axones des cellules granulaires se dirigent vers la surface corticale, appelée couche moléculaire, où ils se divisent en T pour donner des *fibres parallèles* entre elles qui peuvent s'étendre sur plusieurs millimètres. Ces fibres parallèles forment des synapses excitatrices avec les dendrites des cellules de Purkinje, perpendiculaires aux fibres parallèles. On évalue à environ 200 000 fibres parallèles les convergences qui se font sur une seule cellule de Purkinje. Les *fibres grimpantes* forment directement des synapses excitatrices avec les dendrites ou les corps cellulaires des cellules de Purkinje. On évalue à une dizaine de cellules de Purkinje les contacts qui correspondent à une seule fibre grimpante, chaque cellule de Purkinje ne recevant d'informations que d'une seule fibre grimpante. Les cellules de Purkinje sont donc excitées par les influx des fibres afférentes. Les fibres parallèles provenant des cellules granulaires forment des synases excitatrices avec les dendrites de différentes populations d'interneurones du cortex cérébelleux : les *cellules étoilées*, les *cellules en panier* et les *cellules de Golgi*. Les axones des cellules étoilées et des cellules en panier forment des *synapses inhibitrices avec les dendrites des cellules de Purkinje*. Les cellules de Golgi, réalisent des *inhibitions présynaptiques* sur les synapses excitatrices entre les fibres moussues et les cellules granulaires. Par conséquent, l'ensemble des afférences parvenant au cervelet sont des afférences excitatrices. Elles ont comme fonction de déclencher des volées d'influx dans les axones des cellules de Purkinje, qui sont la seule voie efférente du cortex cérébelleux. Les interneurones placés entre les afférences et les neurones de Purkinje servent de régulateurs et sont inhibiteurs. Enfin, les axones des cellules de Purkinje ont un rôle inhibiteur, via le neurotransmetteur GABA, sur les neurones des noyaux cérébelleux sur lesquels ils se projettent (figure 21.3).

Vestibulocervelet

Les *afférences* au vestibulocervelet (figure 21.4) proviennent de deux sources :

- les *canaux semi-circulaires*, dont les signaux d'accélération indiquent les changements de position de la tête ;
- l'*utricule* et le *saccule*, dont les otolithes permettent de connaître l'orientation de la tête par rapport à la pesanteur.

Ces deux types d'afférences sont primaires, dans la mesure où celles-ci sont les seules à parvenir au cervelet à partir des cellules ganglionnaires de Scarpa sans passer par un relais au niveau du tronc cérébral. Quelques

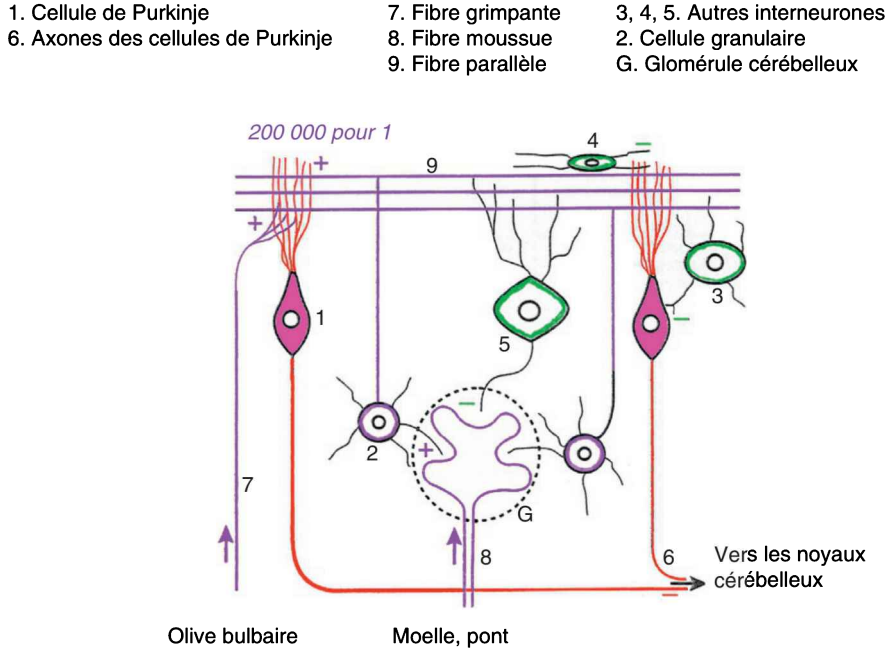


Figure 21.2 Organisation de la microcircuiterie du cortex cérébelleux. L'unité de base du cortex cérébelleux est la cellule de Purkinje. Les autres types cellulaires sont des interneurones : cellule granulaire (2), cellule en panier (3), cellule étoilée (4) et cellule de Golgi (5). L'axone des cellules de Purkinje quitte le cortex cérébelleux vers les noyaux. Les afférences au cortex sont les fibres grimpantes et les fibres moussues. Les axones des cellules granulaires se divisent en fibres parallèles qui établissent des contacts synaptiques avec les dendrites des cellules de Purkinje. Les fibres moussues constituent avec les cellules granulaires une structure appelée glomérule cérébelleux (G). Les influx excitateurs et inhibiteurs sont indiqués respectivement par (+) et (–). *Adapté de Physiologie humaine, H. Guénard (3e éd.), figure 2.35 p. 89.*

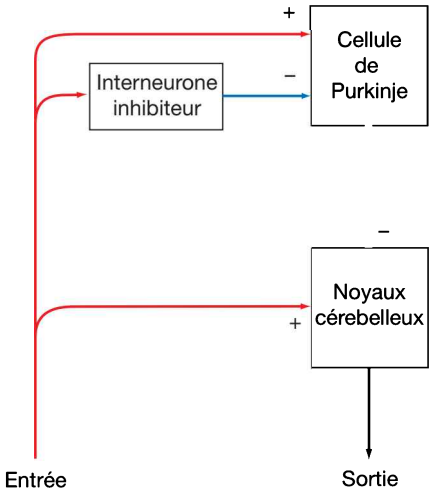


Figure 21.3 Machinerie cérébelleuse. Les influx excitateurs entrant dans le cervelet engendrent des inhibitions successives qui réduisent considérablement les influx sortants. *Adapté de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

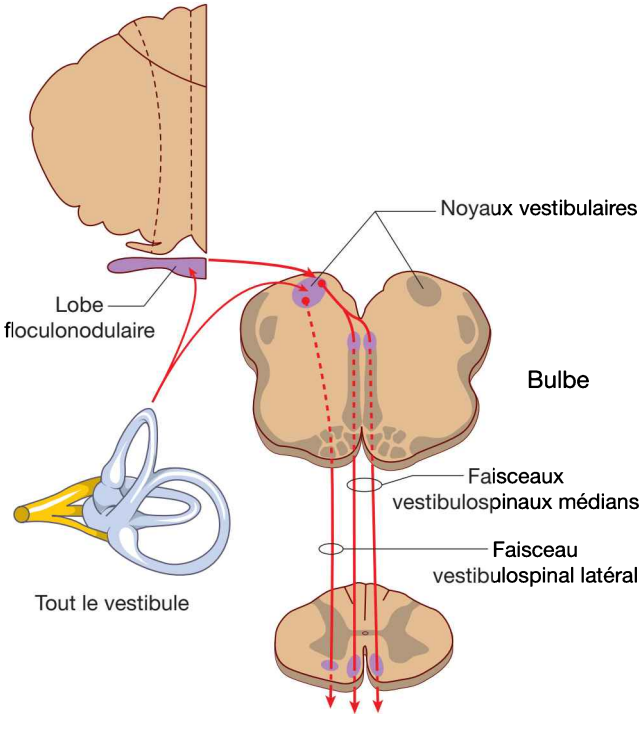


Figure 21.4 Entrées et sorties du vestibulocervelet (lobe floculonodulaire). *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.) New York : Elsevier Co Inc; 1991.*

afférences proviennent aussi des noyaux vestibulaires supérieur et latéral. Après traitement au niveau du lobe floculonodulaire, les fibres efférentes des cellules de Purkinje vont se projeter directement sur les noyaux vestibulaires, sans relais dans les noyaux cérébelleux, pour réguler l'équilibre, les postures et la motricité oculaire. La motricité des saccades visuelles et des mouvements lents de poursuite d'un objet dans l'espace dépend à la fois des noyaux vestibulaires contrôlés par le cervelet et de certains noyaux pontiques, également contrôlés par le cervelet vestibulaire.

Spinocervelet

Les principales afférences au spinocervelet sont des *afférences somesthésiques*, qui proviennent de la moelle. Il reçoit aussi des informations auditives et visuelles. Ces projections se font sur le *vermis* et les *parties médianes des hémisphères*. Elles se réalisent suivant des *cartes somatotopiques* qui représentent le corps de manière moins précise que le cortex somesthésique primaire (voir figure 21.1). Les informations concernant la somesthésie et la proprioception parviennent au cervelet par l'intermédiaire de quatre voies : les *faisceaux spinocérébelleux dorsaux et ventraux* sont des voies directes provenant du tronc et des jambes tandis que les *faisceaux spinocérébelleux cunéorostraux* apportent les informations provenant des bras et du cou. Les voies spinocérébelleuses ont une vitesse de conduction très rapide (50–70 m/s) qui permettent, par la transmission d'informations proprioceptives, de donner en temps réel au cortex cérébelleux l'état du mouvement en cours de réalisation qui pourra être comparé à la copie de la commande motrice. Après traitement au niveau du cortex cérébelleux, les informations provenant de ces afférences seront retournées par les axones des cellules de Purkinje en direction des noyaux cérébelleux. Le vermis se projettera sur le noyau fastigial qui lui-même régule ensuite les *noyaux vestibulaires* et la *formation réticulaire*. Ces deux formations donnent des contingents de fibres qui se projettent sur la moelle épinière pour réguler le tonus musculaire. *Le cortex des parties médianes des hémisphères se projette sur les noyaux globulaires et emboliformes*. Les axones de ces deux noyaux décussent pour aller se projeter sur le *noyau rouge* d'une part, et le *cortex de l'aire motrice corticale primaire*, via le thalamus, d'autre part. Le spinocervelet contrôle par conséquent le fonctionnement du faisceau rubrospinal et celui du faisceau corticospinal. Par l'intermédiaire du faisceau rubrospinal, il régule le tonus musculaire, grâce aux afférences somesthésiques et proprioceptives qu'il reçoit. Les informations transmises au cortex moteur par la voie cérébello-thalamo-corticale permettent d'apporter en continu les corrections nécessaires à la précision du mouvement.

Cérébrocervelet

Le cérébrocervelet reçoit la plupart de ses *afférences du cortex* cérébral moteur et sensitif ainsi que de l'aire prémotrice et du cortex pariétal postérieur, c'est-à-dire de tout le cortex jouant un rôle dans le déclenchement du mouvement volontaire. Toutes ces régions sont appelées corticomotrices. La projection n'en est pas directe sur le cervelet, mais elle transite par certains noyaux du pont. Les axones de ces noyaux gagnent le pédoncule cérébelleux moyen pour venir se projeter sur les zones latérales des hémisphères cérébelleux. Cette voie permet de transmettre au cervelet la copie de la commande motrice cor-

ticale nécessaire pour sa comparaison avec le mouvement en cours de réalisation. Les sorties du cérébrocervelet se projettent sur le noyau dentelé qui innerve le noyau ventral du thalamus. Celui-ci se projette sur les régions motrices et prémotrices du cortex cérébral.

Contrôle cérébelleux de la précision du mouvement

Les expériences d'inactivation réversible par le froid du noyau interposé chez le primate ont permis aux neuroscientifiques T. Vilis et J. Hore de mettre en évidence l'altération des séquences temporelles du mouvement lors de la dysfonction cérébelleuse et de révéler les capacités de programmation et d'anticipation du mouvement par le cervelet.

Lors d'une de ces expériences, un animal était conditionné à maintenir une poignée dans une position fixe après la mise en place par voie chirurgicale d'une sonde thermique dans le cervelet permettant d'inactiver de manière réversible par le froid les noyaux profonds cérébelleux. La poignée était déplacée de manière brusque, provoquant un étirement passif du biceps. L'activité électromyographique du biceps et du triceps était enregistrée ainsi que le déplacement de la poignée et sa vitesse. En l'absence de refroidissement (situation contrôle), la poignée revenait rapidement à sa position initiale de manière précise et s'y stabilisait. La contraction du biceps, liée à la mise en jeu du réflexe myotatique d'étirement (voir chapitre 17), était suivie très rapidement d'une contraction du triceps (antagoniste) alors que ce muscle n'avait pas été étiré ; cette contraction du triceps arrête le mouvement. Cette organisation temporelle entre les deux muscles traduit un *mécanisme anticipatoire programmé* par le cervelet (figure 21.5). Lorsque les noyaux dentelé et interposé étaient refroidis, la poignée dépassait la ligne médiane (hypermétrie). Le biceps se contractait rapidement, mais trop longtemps ; en revanche, la contraction du triceps antagoniste était retardée, ce qui empêchait le mouvement de s'arrêter au bon moment et au bon endroit. Ces deux phénomènes rendent compte de l'*hypermétrie*. On observait également des oscillations (tremblement), avec des contractions alternées des deux muscles antagonistes, traduisant la mise en jeu alternative des réflexes myotatiques spinaux et de mécanismes de corrections, lents et inefficaces.

Cervelet et apprentissage moteur

Le cervelet est également impliqué dans la *mémoire implicite* (voir chapitre 26). Une forme spécifique d'apprentissage moteur est le *réflexe de clignement conditionné* étudié initialement chez le lapin. Le réflexe de clignement consiste en une fermeture de l'œil en réponse à l'application brusque d'une bouffée d'air sur la cornée. On l'appelle réponse non conditionnée. Lorsque l'on associe de manière répétée la bouffée d'air à un son, on obtient ensuite un clignement en réponse au son, en l'absence de bouffée d'air. Il s'agit d'une réponse conditionnée. Cette réponse conditionnée est abolie lors de lésions cérébelleuses (vermis ou certains noyaux profonds) alors que la réponse non conditionnée est préservée.

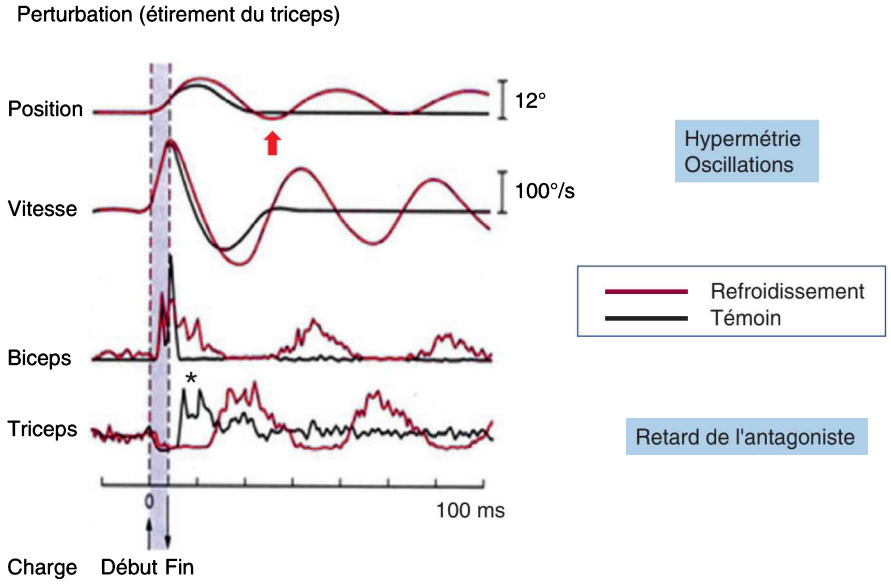


Figure 21.5 Implication du cervelet dans la précision du mouvement et dans la programmation motrice. Expérience de refroidissement des noyaux profonds chez le primate. Un animal est conditionné à maintenir une poignée dans une position fixe. La poignée est déplacée de manière brusque, provoquant un étirement passif du biceps. L'activité électromyographique des muscles biceps et triceps et le déplacement de la poignée et sa vitesse sont enregistrés. En l'absence de refroidissement, la poignée revient rapidement et précisément à sa position initiale. La contraction du biceps est suivie très rapidement d'une contraction du triceps qui arrête le mouvement. Lorsque les noyaux dentelé et interposé sont refroidis, la poignée dépasse (flèche) la ligne médiane (hypermétrie). La contraction de l'antagoniste (triceps) est retardée (astérisque). *Adapté de Kandel E. et Schwartz J. Principles of neural sciences (PNS) (4th ed.) New York ; Elsevier 2000. Figure 42-13.*

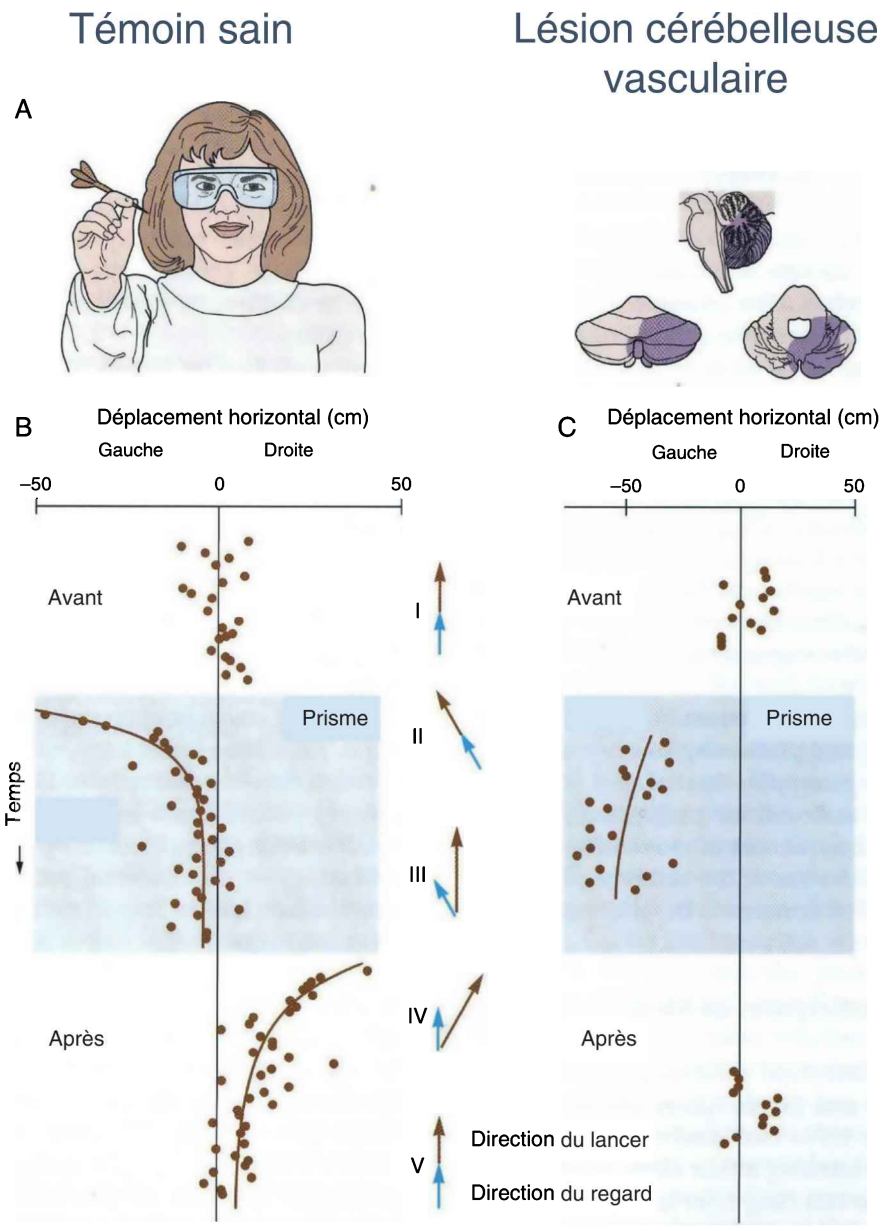


Figure 21.6 Adaptation sensorimotrice à une distorsion visuelle de l'environnement par un prisme. Un sujet sain doit viser une cible avec une fléchette (**A**). La coordination visuomanuelle acquise correspond à un lancer qui s'effectue initialement dans la même direction que son regard. Avec les lunettes à prisme, le sujet doit porter son regard vers la gauche pour voir la cible en face de lui. La flèche arrive donc au premier essai à gauche de la cible. L'erreur est alors détectée et le sujet corrige progressivement la direction du lancer suite à cette nouvelle perception visuelle (adaptation). La suppression du prisme produit une erreur en sens contraire, qui est aussi progressivement corrigée (désadaptation) (**B**). Une lésion vasculaire cérébelleuse supprime cette capacité de correction de l'erreur par la répétition de la tâche (**C**). *Source : Cette figure est issue de Kandel E. et Schwartz J. Principles of neural sciences (PNS) (4th ed.) New York ; Elsevier 2000. Figure 42-15.*

L'*adaptation sensorimotrice* est une autre forme d'apprentissage moteur en réponse à une distorsion de la perception de l'environnement, qu'il s'agisse d'une perception visuelle ou proprioceptive. L'adaptation sensorimotrice est fortement dépendante du cervelet. Elle est altérée lors de lésions cérébelleuses (lésions vasculaires) ou lors d'inactivations cérébelleuses induites par les stimulations cérébrales externes magnétiques ou électriques chez l'homme. Il est possible d'étudier l'adaptation visuomotrice qui se produit lors d'un exercice de visée en réponse à une distorsion visuelle induite par le port d'un prisme visuel (figure 21.6). Cette adaptation consiste en un réajustement de la coordination visuomanuelle. L'erreur de visée initiale se corrige progressivement avec la répétition des essais chez le sujet sain. Cette erreur initiale persiste chez les sujets dont le cervelet est lésé, malgré l'entraînement.

Signes cliniques des désordres cérébelleux

Les *lésions cérébelleuses hémisphériques* induisent une ataxie cérébelleuse qui comporte une altération de la précision du mouvement lors du pointage d'une cible, caractérisée principalement par une *dysmétrie* : hypermétrie lorsque le mouvement dépasse la cible, hypométrie lorsque son amplitude est trop petite pour l'atteindre. La dysmétrie cérébelleuse s'évalue lors de l'examen neurologique en demandant au sujet de pointer successivement avec son doigt, son nez et le doigt de l'examinateur ; elle est d'autant plus visible que la vitesse d'exécution du geste est rapide. Les tentatives du sujet pour corriger ces mouvements induisent de nouvelles erreurs et la main oscille irrégulièrement autour de sa cible avec un *tremblement intentionnel* caractéristique. L'ataxie comporte également une altération de la capacité d'effectuer de manière régulière des mouvements répétitifs, comme faire les marionnettes, appelée *adiadococinésie*. Le mouvement présente alors une fréquence, une amplitude et une vitesse irrégulières, liées à l'altération de la programmation de séquences de mouvements réguliers par le cervelet. Le tonus musculaire est diminué, produisant une *hypotonie* et des réflexes ostéotendineux pendulaires. En cas de lésion unilatérale du cervelet, ces signes cliniques concernent le membre homolatéral à la lésion.

Les *lésions de la partie médiane du cervelet* entraînent des anomalies au niveau des muscles axiaux, en particulier du tronc, avec une hypotonie, et des *troubles de l'équilibre* altérant la station debout et la marche avec une titubation. Elles entraînent aussi des *anomalies oculomotrices*, comportant notamment une dysmétrie lors de la réalisation de saccades dirigées vers une cible visuelle. La dysmétrie oculomotrice peut être objectivée par des méthodes d'exploration fonctionnelle (figure 21.7) en enregistrant les saccades visuellement guidées.

Les ganglions de la base

Le terme « ganglions de la base » est la traduction de l'anglais *basal ganglia* qui renvoie au titre du livre de référence *The Basal Ganglia* du professeur américain Denny-Brown (1962) faisant appel aux structures situées sous le cortex, dans les régions cérébrales du diencéphale et du mésencéphale. Les ganglions de la base sont composés du striatum (comprenant le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens), des segments interne et externe du globus pallidus, de la substance noire (comprenant la partie compacte constituée de cellules dopaminergiques et la partie réticulée constituée de cellules GABA-ergiques) et du noyau sous-thalamique (figure 21.8). Ainsi, les ganglions de la base forment un conglomérat de noyaux autrefois regroupés avec le thalamus sous l'appellation « noyaux gris centraux ».

Les connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base ont progressivement évolué avec le développement de nouvelles méthodes de recherche.

Un bon exemple est l'histoire du développement des concepts sur la fonction du *striatum* et en particulier du noyau caudé, qui remontent à 1786 avec les expériences de lésions chez les chiens et les chèvres de Leopoldo Caldini. Les lésions grossières ont produit une perte de la motricité volontaire (hémiplégie) controlatérale à la lésion et des troubles posturaux, ce qui a suggéré que le noyau caudé était impliqué dans les mouvements volontaires. Le développement de méthodes plus précises, telles que les méthodes stéréotaxiques et la stimulation électrique cérébrale, a fait évoluer ce concept. Après diverses expériences menées sur le singe, le neurologue anglais Samuel Wilson (1914) a conclu que le noyau caudé ne serait que très peu impliqué dans une fonction motrice.

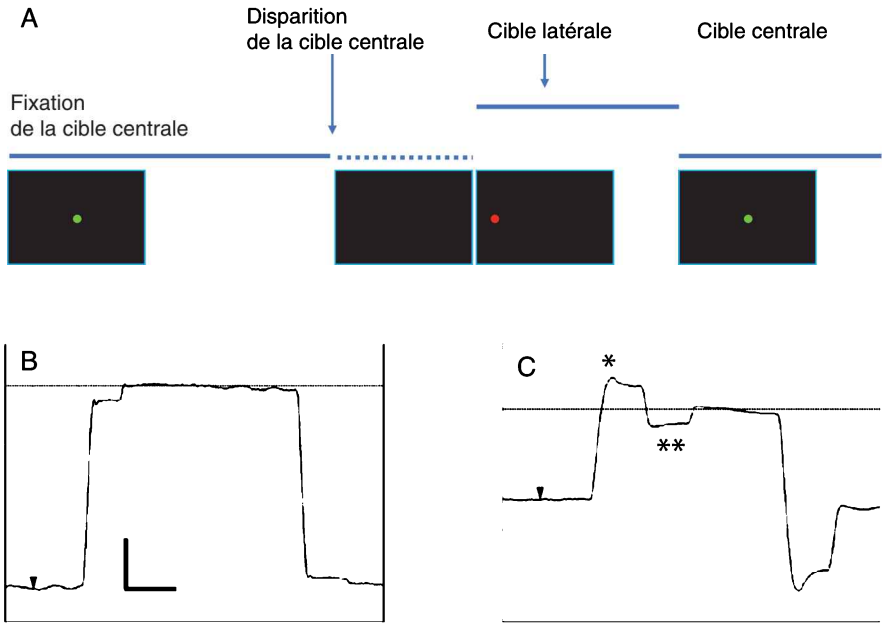


Figure 21.7 Exploration fonctionnelle oculomotrice. Hypermétrie cérébelleuse de saccades visuellement guidées. L'hypermétrie cérébelleuse peut être mise en évidence par des explorations oculomotrices à l'aide d'un système de détection de la position de l'œil par une caméra. Le sujet est placé face à un écran et doit effectuer des saccades visuelles en direction de cibles latérales (**A**). Le sujet sain atteint quasi directement la cible, avec une saccade très précise (**B**). Le sujet cérébelleux dépasse la cible (hypermétrie, astérisque) et effectue une correction (double astérisque) (**C**). La flèche verticale correspond à l'apparition de la cible, la ligne horizontale représente l'amplitude du mouvement à réaliser pour atteindre la cible ; les amplitudes sont mesurées en degrés. Barre d'échelle horizontale, 200 ms ; barre d'échelle verticale, 5°. *Adapté de Gaymard B. Contrôle cortical et sous-cortical des saccades et application clinique. Neurologique 2012 ; 168 ; 734-40. Elsevier Masson SAS.*

À l'inverse, des lésions expérimentales bilatérales du putamen entraînent une lenteur et une pauvreté du mouvement, interprétées comme un déficit de l'initiation motrice. L'implication du putamen dans les processus moteurs est également confirmée par les expériences utilisant des microinjections intracérébrales de substances pharmacologiques. Ainsi, chez les singes, les injections de muscimol (agoniste GABA-ergique) ou de kynurenate (antagoniste du glutamate) dans le putamen induisent des anomalies fines de la motricité caractérisées par une lenteur des mouvements volontaires.

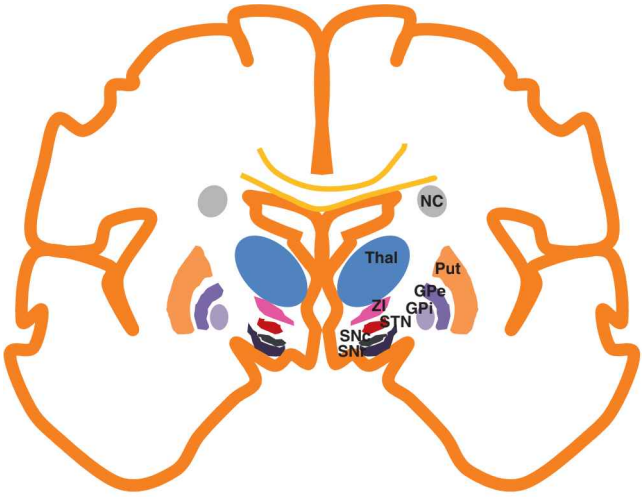


Figure 21.8 Représentation schématique des ganglions de la base et du thalamus sur une coupe frontale chez l'homme. NC : noyau caudé; Put : putamen; GPe : segment externe du globus pallidus; GPi : segment interne du globus pallidus; Thal : thalamus; ZI : zona incerta; NST : noyau sous-thalamique; SNc : substantia nigra pars compacta; SNr : substantia nigra pars reticulata.

Au début du XXe siècle, l'observation de pathologies comportant des troubles moteurs sans atteinte de la voie pyramidale, comme la dégénérescence hépatolenticulaire dénommée actuellement maladie de Wilson (les noyaux lenticulaires désignant l'ensemble constitué du putamen et du globus pallidus), a conduit à considérer les ganglions de la base comme un *système moteur extrapyramidal*. Ce terme est toujours utilisé en neurologie moderne pour décrire les symptômes moteurs liés à des lésions des ganglions de la base, connus sous le nom de *syndrome extrapyramidal*.

Les études portant sur des lésions du *noyau accumbens*, la partie ventrale du striatum englobant le noyau caudé et le putamen, ont mis en évidence plusieurs modifications comportementales. La découverte de l'implication du cortex préfrontal dans les connexions réciproques du circuit cortex-ganglions de la base-thalamus-cortex, a mené vers la conception moderne des ganglions de la base comme un système intervenant non seulement dans le contrôle moteur, mais aussi en amont de l'exécution de l'action, ce système prenant en charge des aspects cognitifs et affectifs liés au choix comportemental.

Les connexions des ganglions de la base et l'organisation en circuits parallèles

Les structures des ganglions de la base peuvent être divisés en trois types de structures définies par la nature de leurs connexions : structures d'entrée, structures intrinsèques et structures de sortie. Les *structures d'entrée* sont le striatum et le noyau sous-thalamique; elles reçoivent les projections du cortex cérébral. Les *structures intrinsèques* sont le globus pallidus externe et le noyau sous-thalamique; elles reçoivent les projections d'autres structures des ganglions de la base. Les *structures de sortie* sont la partie réticulée de la substance noire et la partie interne du globus pallidus; elles envoient leurs projections vers le thalamus (figure 21.9).

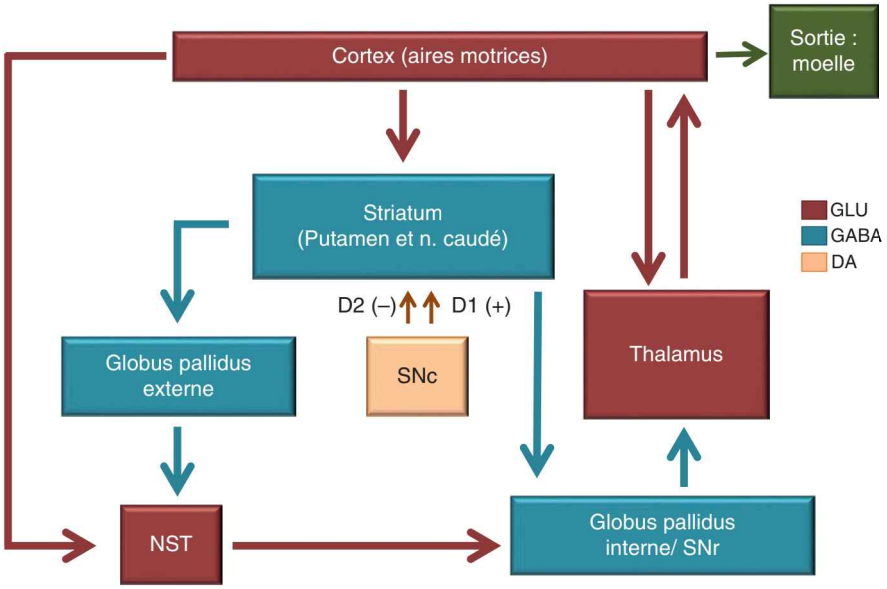


Figure 21.9 Connexions des ganglions de la base avec le cortex et leurs connexions internes. Les connexions inhibitrices (GABA-ergiques) sont indiquées en bleu; les connexions activatrices (glutamatergiques) sont indiquées en rouge; les projections dopaminergiques sont indiquées en jaune.

Les structures d'entrée des ganglions de la base reçoivent des projections de la quasi-totalité du *cortex cérébral* (à l'exception des aires visuelles primaires). Ces projections sont organisées de manière topographique en suivant la fonctionnalité des aires corticales. Les projections des aires corticales ayant la même modalité de traitement d'information – motrice, cognitive et émotionnelle-motivationnelle – déterminent au sein du striatum trois territoires fonctionnels : *sensorimoteur*, *associatif* et *limbique*. Cette organisation topographique est maintenue dans les projections vers d'autres structures des ganglions de la base et vers le thalamus (figure 21.10).

S'appuyant sur cette organisation anatomique, le modèle des circuits parallèles de fonctionnement des ganglions de la base postule que les différents territoires anatomofonctionnels effectuent des traitements indépendants des informations appropriées, en fonction de l'origine des entrées corticales. Le modèle initial, connu sous le nom de modèle des trois neuroscientifiques américains Alexander, Delong et Strick (1986), comporte cinq circuits définis selon leur origine corticale principale qui correspond également à la cible de la projection thalamocorticale. On distingue ainsi les boucles *motrice et oculomotrice*, traitant ensemble les informations motrices, la boucle préfrontale dorsolatérale traitant les informations cognitives, et les boucles orbitofrontale et cingulaire antérieure impliquées dans le traitement des informations motivationnelles et émotionnelles. Selon cette conception, on pourrait aussi distinguer plusieurs sous-circuits ayant une fonctionnalité particulière ; par exemple, dans la boucle motrice, un circuit spécifique pour la motricité du membre inférieur et un pour celle du membre supérieur.

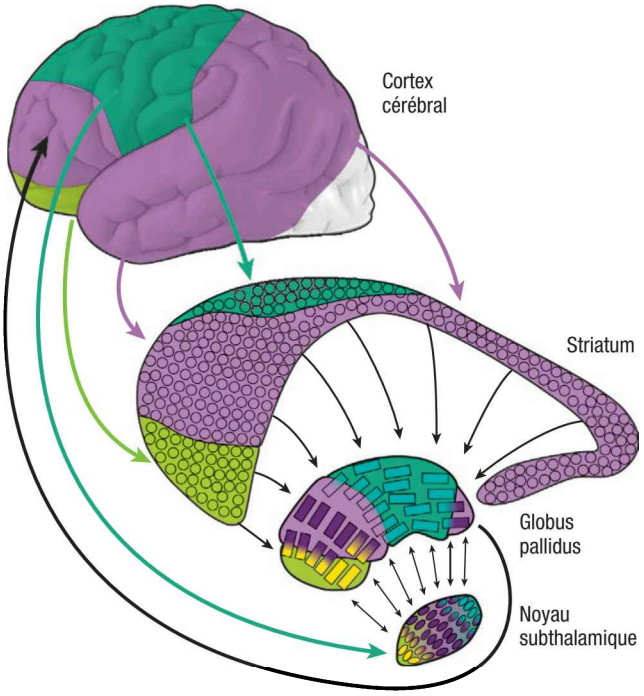


Figure 21.10 Organisation topographique des projections du cortex cérébral vers les ganglions de la base. En vert, les informations sensorimotrices ; en violet, les informations cognitives, et en jaune, les informations limbiques. *Adapté de Yelnik et al., 1989.*

Les voies directe, indirecte et hyperdirecte et le contrôle de la motricité volontaire

Les projections GABA-ergiques inhibitrices du striatum vers les deux segments du globus pallidus et la substance noire réticulée proviennent de deux populations cellulaires striatales distinctes. Les populations cellulaires projetant soit vers le segment interne, soit vers le segment externe du globus pallidus ont pu être isolées en fonction de leur profil d'expression de neuropeptides et de la présence de sous-types de récepteurs dopaminergiques.

Ainsi, le globus pallidus externe reçoit des afférences striatales de neurones portant des récepteurs dopaminergiques D2 co-exprimant le neuropeptide enképhaline. Le globus pallidus interne reçoit ses afférences striatales de neurones portant des récepteurs dopaminergiques D1 et co-exprimant les neuropeptides substance P et dynorphine.

Cette dichotomie est la base biochimique permettant de distinguer dans les circuits des ganglions de la base deux voies distinctes de transfert d'information : une *voie directe* connectant le striatum avec les structures de sortie des ganglions de la base (globus pallidus interne et substance noire réticulée) et une *voie indirecte* dans laquelle le globus pallidus externe et le noyau sous-thalamique constituent deux relais supplémentaires entre le striatum et les structures de sortie (figure 21.11).

Cette organisation à double voie permet d'expliquer le mécanisme de réalisation d'une action voulue. Au repos, les ganglions de la base exercent une *inhibition tonique* sur leurs cibles dans le cortex ou dans le tronc cérébral. En effet, si les neurones de projection du striatum sont plutôt silencieux, les neurones de sortie inhibiteurs du globus pallidus interne et de la substance noire réticulée présentent en revanche une activité tonique. Lorsqu'une entrée corticostriatale est activée, elle se répercute sous la forme d'une inhibition focalisée de quelques neurones des structures de sortie (via la voie directe), tandis que les autres neurones autour de celui-ci seraient excités (via la voie indirecte). Le message émergeant des ganglions de la base serait alors une *désinhibition des neurones participant au mouvement*, les autres étant au contraire réprimés. L'activation d'une population de neurones au niveau striatal entraîne donc, via la voie directe, une désinhibition focale des sorties (favorable au mouvement) et, via la voie indirecte, une augmentation de leur inhibition (freinant au contraire le mouvement) (figure 21.12).

La troisième voie, dite *voie hyperdirecte*, est la voie qui relie le cortex au noyau sous-thalamique, lequel se projette vers le globus pallidus interne ; elle permet une modulation corticale rapide des structures de sortie des ganglions de la base, sans passage par le striatum. Le modèle proposé par Nambu (2004) inclut une séquence temporelle entre les trois voies. Ainsi, lorsqu'un mouvement est sur le point d'être exécuté, l'activation de la voie hyperdirecte (la plus rapide) permet d'inhiber tous les programmes moteurs précédents et, si nécessaire, de stopper l'action en cours.

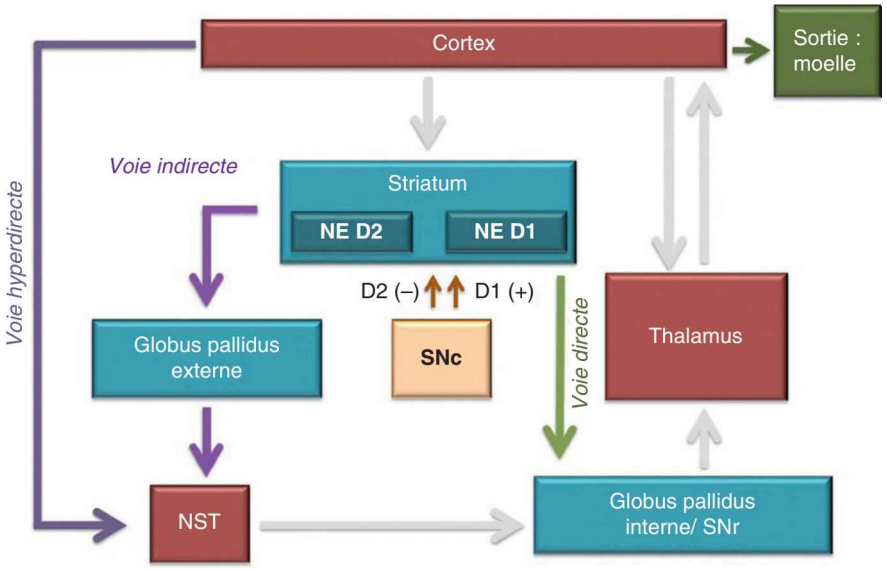


Figure 21.11 Représentation schématique des voies directe, indirecte et hyperdirecte.

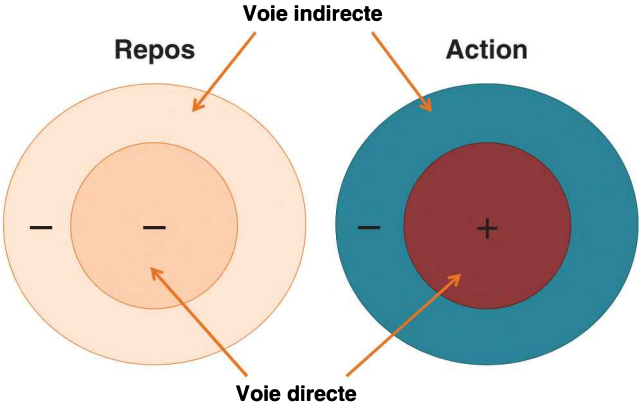


Figure 21.12 Mise en jeu des voies directe et indirecte : sélection de l'action. Au repos, l'activité des deux voies est à l'équilibre. À l'action, l'activation de la voie directe entraîne une désinhibition focale des sorties (action prokinétique) favorisant le mouvement voulu, tandis que l'activation de la voie indirecte entraîne une augmentation de leur inhibition (action antikinétique) inhibant les actions non voulues.

Grâce à ces processus séquentiels d'information motrice, chaque mouvement peut être initié, exécuté et terminé à un moment voulu, tandis que tous les programmes « parasites » sont inhibés.

Le rôle de la *modulation dopaminergique* par les neurones de la substance noire compacte dans ces modèles est d'équilibrer l'activité des deux voies (directe et indirecte) ; celle-ci permet de faciliter la focalisation de l'information en augmentant le rapport signal (lié au programme moteur désiré) sur bruit (correspondant aux programmes non désirés).

Signes cliniques des atteintes des ganglions de la base

Les maladies affectant les ganglions de la base induisent des anomalies du mouvement au premier plan, mais aussi des troubles cognitifs et comportementaux. Les *lésions du striatum* se traduisent par des mouvements involontaires diffus erratiques et brusques appelés *chorée*. Ils caractérisent la *maladie de Huntington*, liée à l'accumulation d'une protéine défectueuse suite à une mutation génétique et conduisant à la dégénérescence bilatérale des neurones striataux. Ils sont accompagnés de troubles cognitifs (difficulté de planification et de réalisation des tâches complexes) et psychiatriques (irritabilité, désinhibition comportementale).

Les *lésions du noyau sous-thalamique*, survenant souvent dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral, induisent des mouvements très amples et incontrôlables de l'hémicorps controlatéral à la lésion, appelés *ballisme*.

Les *lésions des neurones dopaminergiques de la substance noire*, qui caractérisent la *maladie de Parkinson*, induisent une triade de signes :

- l'*akinésie* : difficulté d'initiation, ralentissement et perte de la finesse du mouvement ;
- la *rigidité extrapyramidale* : raideur musculaire prédominant dans les muscles fléchisseurs, qui cède par à-coups lors de la mobilisation passive du membre – phénomène de la roue dentée – et responsable d'une posture penchée vers l'avant ;
- et le *tremblement de repos*, dit parkinsonien, favorisé par la concentration et disparaissant quand le patient effectue des mouvements volontaires.

Ces troubles sont fréquemment unilatéraux au début de la maladie de Parkinson et deviennent bilatéraux avec l'évolution progressive de la maladie.

Partie 5

Dynamique des activités cérébrales

PLAN DE LA PARTIE

22 Exploration de la dynamique cérébrale : l'électroencéphalographie . . . 235
23 Le sommeil 249

This page intentionally left blank

Chapitre 22

Exploration de la dynamique cérébrale : l'électroencéphalographie

Gilles Huberfeld

PLAN DU CHAPITRE

Introduction – place de l'EEG au sein des diverses explorations cérébrales 235
Électrogenèse corticale : quelle activité cérébrale est recueillie par l'EEG ? 236
Techniques d'enregistrement de l'EEG 239
Quelques grands principes d'interprétation de l'EEG 241
EEG normal 243
Indications principales de l'EEG 245
La neurophysiologie pour traiter : le neurofeedback 246

Introduction – place de l'EEG au sein des diverses explorations cérébrales

L'électroencéphalographie (EEG) recueille les fluctuations de champs électriques produits par l'activité des neurones cérébraux. À ce titre, elle constitue la technique de référence d'exploration de la dynamique cérébrale. Elle permet, d'une part, un monitorage de l'évolution de l'activité neuronale sous l'effet de déterminants endogènes (états de veille, de sommeil ou d'altération des processus de vigilance, interactions des aires cérébrales entre elles, interactions avec les processus endocriniens, vasculaires, etc.), et d'autre part, un recueil de possibles anomalies de fonctionnement des neurones, sous l'effet d'une agression cérébrale, d'une perturbation métabolique ou toxique, ou encore lors de décharges neuronales hypersynchrones comme le sont les activités épileptiques.

Au sein de l'ensemble des techniques d'exploration de l'encéphale, l'électroencéphalogramme (EEG) occupe une place privilégiée. Il permet d'enregistrer l'activité cérébrale avec une remarquable *résolution temporelle*, proche de celle du fonctionnement des neurones. Le potentiel d'action – codage de la réponse du neurone – des neurones dure en moyenne une milliseconde, variant selon le sous-type de neurone. Les potentiels postsynaptiques sont plus longs, de l'ordre de dizaines de millisecondes, permettant une intégration et un traitement des entrées neuronales. En pratique, cependant, une résolution temporelle permettant d'échantillonner des événements d'une milliseconde n'est pas utile en EEG conventionnel de surface. Le phénomène neuronal enregistré correspond au potentiel postsynaptique, si bien qu'une résolution de l'ordre de la dizaine de millisecondes est suffisante. Les enveloppes crâniennes constituent de plus un filtre à la propagation des activités rapides. Le matériel d'enregistrement est bien entendu un facteur limitant : la fréquence d'échantillonnage (le nombre de recueil de données par unité de temps) et les filtres affectent la capacité d'acquérir un type donné de signal et son aspect. Les systèmes EEG échantillonnent à au moins 200 Hz, permettant de capter les phénomènes durant plus de 10 ms (théorème d'échantillonnage de Nyquist-Shannon, 1949).

Cette excellente résolution temporelle est à mettre en perspective avec celle des autres explorations cérébrales. Une acquisition par imagerie de la morphologie de l'encéphale nécessite au mieux plusieurs secondes. L'IRM fonctionnelle, qui étudie les fluctuations du contenu vasculaire en hémoglobine oxygénée/désoxygénée, reflet de l'activité neuronale, possède une résolution temporelle de l'ordre de la seconde ; les variations de débits sanguin cérébral régional par tomographie par émission monophotonique, de l'ordre d'une vingtaine de secondes. À l'extrême, le profil métabolique régional d'utilisation du glucose par tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18F}-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18) nécessite plusieurs dizaines de minutes d'acquisition.

La *résolution spatiale* de l'EEG n'est pas aussi compétitive. Les électrodes EEG de surface captent un champ électrique produit au sein des structures corticales sous-jacentes qui, d'une part, représente la somme de multiples champs

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

électriques individuels et, d'autre part, dépend de l'orientation du cortex sous-jacent. Le signal recueilli provient de la sommation de champs électriques individuels suffisants pour générer une amplitude suffisante pour être captée à distance. Ce signal doit donc provenir d'une aire corticale significative, évaluée à 22 à 37 cm^3 lors d'un enregistrement à 19 électrodes, optimisé à 6 à 8 cm^3 via 128 électrodes, chaque électrode recueillant l'activité de plusieurs dizaines à centaines de milliers de neurones. Mais le dipôle électrique à l'origine du champ électrique recueilli présente lui-même une orientation variable, dépendant de l'orientation des neurones de la région corticale le produisant, et de la manière dont le signal est visualisé, c'est-à-dire du montage. Ainsi, l'onde résultante dépend de multiples facteurs et il est difficile de déterminer précisément son origine. Certaines techniques mathématiques de traitement du signal, dites de localisation de source, permettent de proposer des hypothèses quant à la meilleure localisation en prenant en compte des caractéristiques en surface d'un grapho-élément EEG donné.

L'enregistrement EEG est par ailleurs aisé à mettre en œuvre. Il peut être mené au lit du patient, avec un matériel minimal. Il peut être répété, et est reproductible et est indolore.

Électrogenèse corticale : quelle activité cérébrale est recueillie par l'EEG ?

Organisation anatomofonctionnelle du néocortex

Le *néocortex* est la structure cérébrale générant l'activité recueillie par l'EEG. Il est composé de six couches cellulaires et est organisé en modules fonctionnels de traitement de l'information, regroupées sous forme d'une cinquantaine d'aires corticales chez l'homme. Au sein du néocortex, divers types de cellules dites principales, excitatrices car libérant principalement le neurotransmetteur excitateur glutamate, reçoivent et intègrent de l'information depuis des régions corticales et sous-corticales, proches ou éloignées, et transmettent cette information, sous le contrôle des interneurones, dits inhibiteurs car libérant le neurotransmetteur inhibiteur GABA, nettement moins nombreux, le tout grâce au support des astrocytes, cellules gliales aux fonctions multiples. Le cortex cérébral comprend environ 100.10^9 de neurones en moyenne chez l'homme, correspondant à environ 400.10^6 de connexions synaptiques par millimètre cube de cortex cérébral. Les diverses aires néocorticales génèrent différents types d'ondes EEG, variant en fréquence et en amplitude selon leur localisation, leurs caractéristiques structurales, les différents états de vigilance et leur implication lors de diverses activités sensorimotrices.

Le signal issu de l'activité des *cellules pyramidales* (ou principales) contribue très majoritairement au signal EEG (figure 22.1). Ces cellules, constituant environ 70 % des neurones corticaux, ont une morphologie caractéristique. Sur leur corps cellulaire, ou soma, de grande taille et de forme triangulaire, convergent divers dendrites (chargés de recueillir l'information et de la conduire au soma puis à l'axone) et notamment une volumineuse dendrite apicale, perpendiculaire à la surface corticale, s'élevant depuis les couches les plus superficielles. Quelques branches dendritiques obliques naissent de la dendrite apicale et se ramifient dans les couches intermédiaires. L'orientation des cellules pyramidales et de leur dendrite apicale est volontiers identique au sein des couches corticales. Tous les prolongements dendritiques des neurones pyramidaux sont couverts d'épines, replis de petite taille de la membrane dendritique sur lesquels se connectent les terminaisons synaptiques des neurones afférents excitateurs. Les cellules pyramidales sont présentes, en densité variable, dans toutes les couches corticales, excepté la couche I.

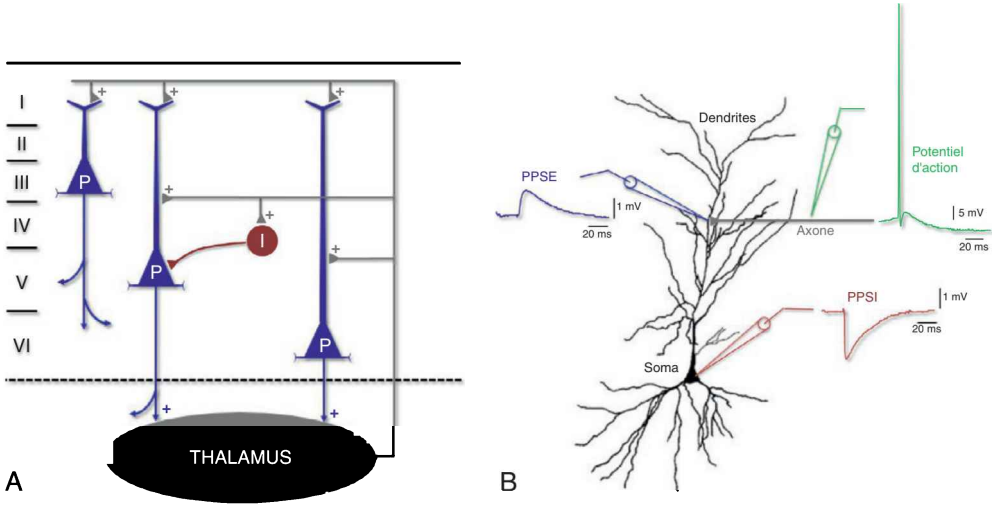


Figure 22.1 Propriétés anatomiques et électrophysiologiques du cortex cérébral. A. Représentation schématique des circuits intracorticaux. **B.** Principales activités électrophysiologiques présentes dans le cortex cérébral. Les sites d'enregistrements sont représentés par des microélectrodes. Des potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI) sont générés, respectivement, dans les dendrites et le soma de la cellule pyramidale. Ceux-ci résultent de décharge de potentiels d'action (PA) dans les axones afférents de la cellule. Noter les différentes durées de ces trois potentiels intracellulaires.

Les neurones pyramidaux de la couche V constituent la principale « sortie » du cortex avec de nombreux sites de projections, tels que la moelle épinière, le tronc cérébral, les différents noyaux thalamiques et les ganglions de la base. Les neurones pyramidaux des couches II et III se projettent respectivement dans les aires corticales ipsi- et controlatérales. Enfin, la couche IV des primates est généralement dépourvue de neurones pyramidaux (excepté dans le cortex visuel) et les cellules pyramidales de la couche VI se projettent essentiellement vers les noyaux thalamiques de relais et le noyau réticulaire du thalamus (nRT), lequel contient des neurones GABAergiques inhibant les cellules thalamocorticales. Les neurones pyramidaux sont tous des neurones excitateurs qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur principal.

Les cellules pyramidales reçoivent, sur leurs différentes régions somatiques et dendritiques, un grand nombre de contacts synaptiques excitateurs et/ou inhibiteurs. Les terminaisons synaptiques sur le corps cellulaire sont essentiellement inhibitrices et sont presque exclusivement issues des interneurones inhibiteurs de type « cellules en panier » utilisant le GABA comme neurotransmetteur. Ces interneurones, de petite taille, sont présents dans toutes les aires et sont principalement localisés dans les couches II et III. Leurs ramifications axonales contribuent à la canalisation de l'information dans l'axe vertical de la région corticale concernée. Le nombre de contacts synaptiques dendritiques sur une seule cellule pyramidale est considérable, de 4 000 à 20 000. Enfin, le segment initial de l'axone reçoit quelques (de 2 à 50) connexions synaptiques inhibitrices issues des interneurones locaux, lesquelles contrôlent directement la décharge de potentiels d'action.

Comme tous les circuits neuronaux centraux, le néocortex traite et « construit » ses informations par des « patrons » d'activités électrophysiologiques pertinents, résultant d'interactions complexes entre les potentiels synaptiques, excitateurs et inhibiteurs, et les processus électriques membranaires des neurones individuels. Trois événements électrophysiologiques élémentaires organisent ces activités : les potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) glutamatergiques résultant d'une entrée de charges électriques positives (principalement les ions sodium) ; les potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI) résultant d'une entrée de charges électriques négatives (principalement les ions chlore via l'ouverture des canaux $GABA_A$) ou une sortie de charges électriques positives (les ions potassium via l'ouverture des canaux $GABA_B$) ; et les potentiels d'action, générés au niveau de la région proximale de l'axone et propagés jusqu'à ses terminaisons. Pour des raisons exposées ci-dessous, les potentiels d'action ne participent pas au signal EEG et seuls les événements synaptiques sont représentés dans les potentiels EEG.

Électrogenèse des activités EEG : le modèle du dipôle électrique

L'EEG enregistré à la surface du crâne reflète l'activité électrique des neurones corticaux sous-jacents. Théoriquement, l'EEG devrait donc résulter de la combinaison des différents types de signaux électriques produits par les neurones et les réseaux corticaux : 1) les potentiels d'action, 2) les courants électriques induits par l'activité des connexions synaptiques, et 3) les courants électriques neuronaux dit « intrinsèques » (par opposition à ceux créés directement par les synapses) qui résultent de conductances membranaires mises en jeu par des variations du voltage membranaire et/ou par des messagers biochimiques intracellulaires. La théorie actuelle s'appuie essentiellement sur les activités électriques synaptiques générées dans les neurones pyramidaux, dont les dendrites apicales favorisent la canalisation et la sommation des courants synaptiques issus de neurones voisins.

Un modèle biophysique largement utilisé permet d'expliquer de manière très efficace l'origine neuronale des signaux EEG. Il consiste à assimiler le neurone pyramidal à un *dipôle électrique* (figure 22.2). Un dipôle électrique « idéal » est un élément conducteur caractérisé par des sites adjacents possédant des charges électriques, égales en nombre et de signes opposés. Une analogie peut être faite avec la cellule pyramidale à l'aide d'un circuit « équivalent » de la membrane neuronale en considérant les événements électriques séquentiels induits par l'activation d'une synapse excitatrice localisée sur la dendrite apicale. La libération de glutamate par la terminaison axonale afférente induit l'activation d'une conductance membranaire à travers laquelle un flux d'ions positifs pénètre à l'intérieur de la dendrite. Ce courant entrant (i_{syn}) conduit à une redistribution des charges positives (majoritairement les ions potassium dans le milieu intracellulaire), via la résistance intracellulaire (R*i*), dans l'axe longitudinal de la dendrite, laquelle canalise le courant vers des régions intracellulaires, y compris le soma, moins « positives » électriquement. Ce courant traverse les canaux ioniques membranaires (R*m*), puis se boucle dans le milieu extracellulaire, utilisant la basse résistance de ce milieu (R*e*), vers la région synaptique d'origine ayant « perdu » des charges positives. Ce dipôle électrique a pour effet de produire des potentiels électrophysiologiques intracellulaires et extracellulaires caractéristiques d'un neurone possédant un « puits » et une « source » de courant. Au niveau de la région synaptique d'origine, se comportant comme un puits de courant, l'entrée de charges positives génère dans le neurone un PPSE dont l'amplitude (*Ampl*) est déterminée localement par la loi d'Ohm : *Ampl* PPSE = $Rm \times i_{syn}$. Dans la région extracellulaire correspondante, la fuite de charges positives vers l'intérieur de la cellule induit une déflection électrique de signe opposé (négative) et d'amplitude moindre car la résistance extracellulaire (R*e*) est très inférieure à R*m*. Enfin, étant donnée l'inversion des lignes de courant qui s'écoule à travers la membrane à distance (source), la variation de potentiel électrique extracellulaire correspondante sera positive, mais aussi de faible amplitude en raison de la modeste résistance du milieu extracellulaire.

Dans le cas des synapses inhibitrices, la libération de GABA par les interneurones inhibiteurs provoque dans le neurone pyramidal un PPSI résultant d'un courant local sortant, par entrée de chlore ou sortie de potassium. Si l'on considère les enregistrements extracellulaires, la situation sera donc inverse par rapport aux synapses excitatrices, les variations locales du potentiel extracellulaire à proximité des synapses actives seront positives et les variations distales négatives.

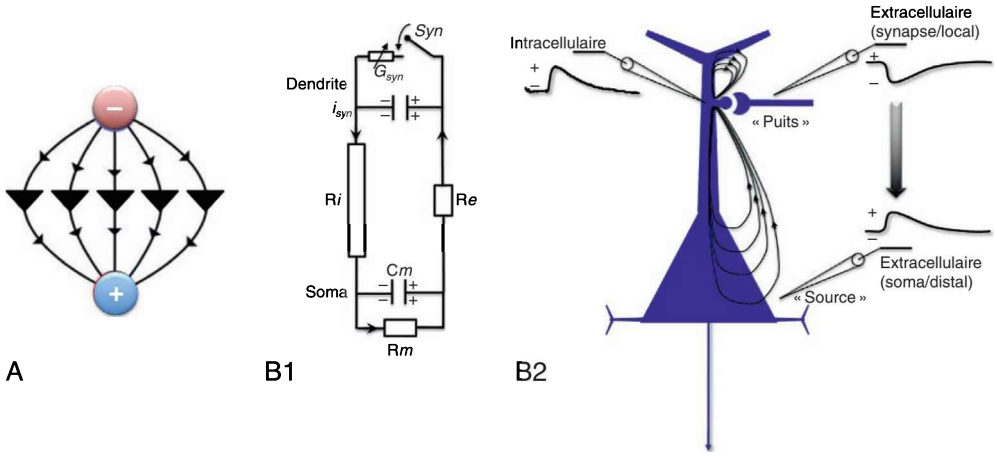


Figure 22.2 La cellule pyramidale se comporte comme un « dipôle électrique ». A. Représentation simplifiée d'un dipôle électrique « idéal ». **B1.** Représentation de la membrane neuronale sous la forme d'un circuit électrique « équivalent ». L'activation de synapses excitatrices (*Syn*) au niveau dendritique (fermeture du circuit) génère un courant entrant de charges positives passant à travers les canaux ioniques synaptiques (G_{syn} ou conductance synaptique), causant ainsi un déficit de charges positives dans le milieu extracellulaire. Les charges positives se redistribuent dans le milieu intracellulaire (i_{syn} ou courant synaptique) en se dispersant dans la trame de résistances intradendritiques (R*i*). Consécutivement, les charges positives traversent la résistance transmembranaire (R*m*), puis la résistance extracellulaire (R*e*), et viennent compenser le déficit de charges positives au niveau des synapses excitatrices. Il s'agit bien d'un dipôle électrique dont la polarité résulte des courants synaptiques propagés. *Cm :* capacitance membranaire. **B2.** Variations de potentiel générées par le dipôle électrique de la cellule pyramidale. La synapse excitatrice se comporte comme un « puits » de courant et les membranes cellulaires distantes comme des « sources » de courant. Au niveau du puits, l'enregistrement intracellulaire révèle une dépolarisation alors qu'un enregistrement extracellulaire local indique une déflection négative, due à l'entrée de charges positives dans la cellule. L'enregistrement extracellulaire distant (au niveau de la « source ») montre une variation positive du potentiel (due à la sortie de charges positives). La faible résistance électrique du milieu extracellulaire par rapport à celle de la membrane cellulaire (Re << R*m* ; voir B1) explique pourquoi les variations de potentiels extracellulaires sont considérablement plus faibles que celles mesurées dans la cellule (voir texte).

Électrogenèse cérébrale : synchronisation synaptique

Le champ électrique, reflet des courants synaptiques dendritiques dans le milieu extracellulaire, à proximité et à distance des synapses actives, est de très faible amplitude (qui diminue avec le carré de la distance de recueil par rapport à la source), si bien qu'il ne peut pas être capté par des électrodes à distance, notamment sur le cuir chevelu. Les méninges, l'os et la peau constituent de plus des filtres à ce signal.

Plusieurs phénomènes contribuent à augmenter l'amplitude du champ électrique induit par l'activation synaptique dendritique des cellules pyramidales, de manière à ce qu'il puisse être recueilli à distance, par des électrodes situées sur le cuir chevelu (figure 22.3).

- le PPSE, induit par l'activation des récepteurs-canaux au glutamate, est prolongé, de l'ordre de plusieurs dizaines de millisecondes. Ainsi, plusieurs événements synaptiques se sommeront plus aisément que s'ils étaient brefs. Dans ce cadre, les potentiels d'action des neurones, qui sont des événements très brefs (environ 1 ms) et dynamiques, ne se somment pas (ou peu), ne permettant pas de générer un signal suffisamment ample pour être enregistré à distance. De plus, la fréquence d'échantillonnage des systèmes EEG ne permet pas de recueillir des événements aussi brefs ;
- les neurones d'une région reçoivent volontiers un message excitateur dans une même fenêtre temporelle. Ils sont excités de manière synchrone. Cette synchronie des potentiels postsynaptiques produit des champs électriques au même moment dans la même région, permettant leur somation. La grande amplitude du champ électrique résiduel pourra ainsi être captée à distance. Il en découle une règle fondamentale en EEG : plus une région est activée de manière synchrone, plus l'activité EEG est ample et lente. A contrario, moins une région corticale est activée de manière synchrone, plus le signal EEG est rapide et peu ample ;
- au sein des diverses couches corticales, les cellules pyramidales occupent des positions volontiers parallèles les unes aux autres, leur corps cellulaire pouvant se trouver dans n'importe quelle couche (sauf la couche 1 et avec une densité importante dans la couche 5) et leur dendrite apicale s'élevant dans les couches les plus superficielles. Dans ce cas, le dipôle électrique créé par l'entrée synaptique excitatrice est parallèle d'un neurone à l'autre, si bien que la somme de ces dipôles sera optimale, et donc enregistrable à distance.

L'EEG enregistre ainsi une activité électrique en rapport avec les potentiels postsynaptiques synchrones au sein de cellules pyramidales du néocortex. Le signal correspond donc aux entrées synaptiques, mais ne permet pas d'enregistrer les sorties que sont les potentiels d'action, trop brefs et non sommés.

Polarités des ondes EEG et corrélats intracellulaires

Considérant le modèle biophysique décrivant les neurones pyramidaux comme des dipôles électriques, la polarité des ondes EEG de surface doit dépendre de la localisation

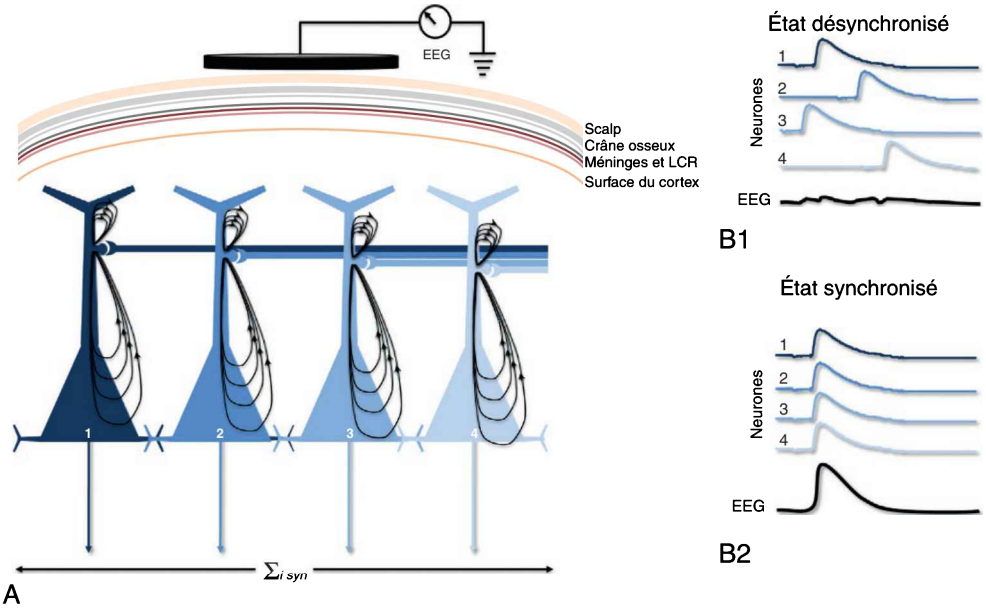


Figure 22.3 L'enregistrement EEG de surface reflète la sommation des potentiels synaptiques extracellulaires. A. L'EEG de surface représente une sommation des courants synaptiques (*i syn*) extracellulaires générés par les cellules pyramidales voisines, lesquelles se comportent comme des dipôles électriques et dont le parallélisme des dendrites apicales favorise l'addition des courants extracellulaires. **B.** L'amplitude des potentiels EEG dépend du niveau de synchronisation des potentiels synaptiques. **B1**. Cas d'un tracé EEG « désynchronisé ». Les tracés du haut représentent des PPSE générés dans trois cellules pyramidales voisines (voir A). Leur survenue asynchrone, associée à la faible amplitude de leur reflet extracellulaire, résulte en un potentiel EEG (tracé du bas) de faible amplitude. **B2**. Cas d'un tracé EEG « synchronisé ». La survenue conjointe des PPSE permet une sommation efficace des potentiels extracellulaires correspondants, laquelle est reflétée dans l'enregistrement EEG par une onde négative de grande amplitude (tracé du bas).

des activités synaptiques, couches corticales profondes ou superficielles, et du sens des courants synaptiques. En théorie, lors de la mise en jeu de synapses excitatrices au niveau des couches superficielles, c'est-à-dire dans la région distale des dendrites apicales, l'électrode EEG se trouve à proximité des courants entrants et la variation du potentiel EEG sera donc négative. Si l'excitation synaptique se situe au niveau du corps cellulaire, alors l'électrode sera proche des courants sortants et l'onde EEG sera positive (figure 22.4).

Le type de synapse mis en jeu influe par ailleurs sur la polarité des potentiels EEG. Les synapses inhibitrices provoquent, via les récepteurs au GABA de type A, un courant entrant d'ions chlorure chargés négativement. Le dipôle électrique en résultant sera dès lors inversé par rapport à celui créé par un PPSE.

Techniques d'enregistrement de l'EEG

Réalisation d'un EEG

L'enregistrement est réalisé idéalement dans un laboratoire d'EEG, permettant alors un bon isolement sensoriel (bruits, lumières fortes, etc.) et du bruit électrique. Le patient est installé en position demi-assise sur un fauteuil, sa tête et sa nuque étant maintenues pour éviter mouvements et contractions musculaires.

Plusieurs *types d'électrodes* peuvent être utilisés, selon la durée d'enregistrement et les caractéristiques du patient. Les électrodes tampon consistent en une cupule de 2 cm² en argent chloruré à la base de laquelle un tampon est imbibé de solution conductrice. Les électrodes tampon sont prépositionnées dans un casque en caoutchouc. Elles sont placées après décapage du cuir chevelu, par une solution d'éther/éthanol/acétone imprégnée de pâte conductrice à base de NaCl et de poudre de pierre ponce, de manière à réduire la résistance du cuir chevelu en retirant sueur, squames, etc. Les électrodes tampon sont cependant relativement mal maintenues et peuvent s'avérer douloureuses, si bien qu'elles ne sont utilisées que pour les enregistrements n'excédant pas 1 heure. Les électrodes « cupules », de 5 mm de diamètre, sont remplies de pâte conductrice puis directement collées sur le cuir chevelu au moyen d'une bande de gaze. Ce type de collage, bien que long, est plus adapté à des enregistrements prolongés. Enfin, au bloc opératoire ou en réanimation, peuvent être utilisées des électrodes « aiguille » sous-cutanées qui nécessitent une sédation du patient.

Les électrodes sont positionnées précisément selon une nomenclature internationale nommée « *système 10/20* ». Chaque électrode a un nom précis : les électrodes placées sur la ligne médiane étant répertoriées par l'indice z, celles sur l'hémisphère gauche par un chiffre impair en indice et celles sur l'hémisphère droit par un chiffre pair en indice. Chaque électrode est ensuite nommée selon sa localisation anatomique : frontopolaires, Fp ; frontales, F ; centrales (ou rolandiques), C ; temporales, T ; pariétales, P ; occipitales, O. Le nombre d'électrodes utilisées varie de 8 à 21 en routine.

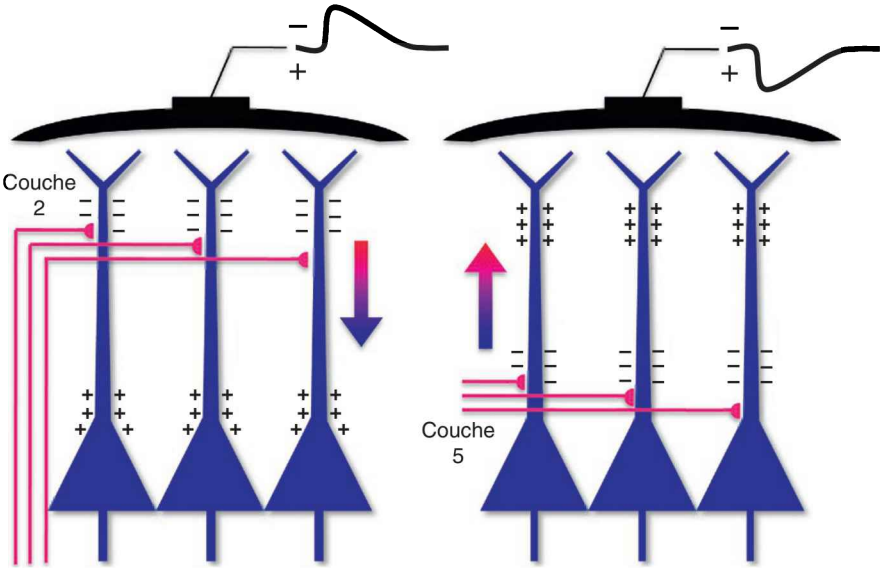


Figure 22.4 Influence de la localisation de la synapse excitatrice sur la polarité du potentiel EEG.

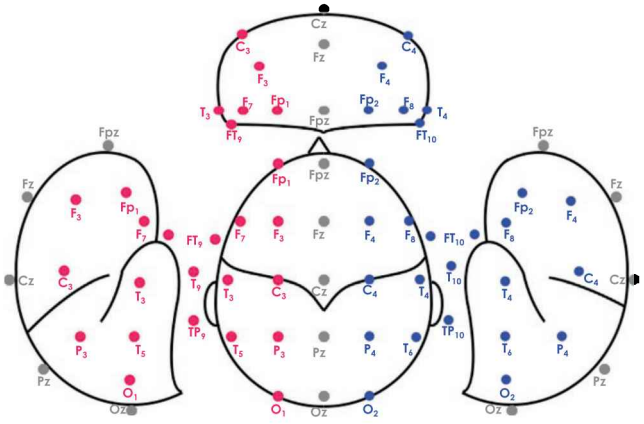


Figure 22.5 Position des électrodes EEG selon le système 10/20.

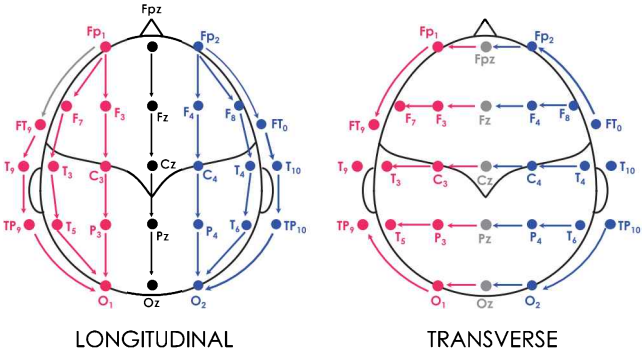


Figure 22.6 Montages EEG bipolaires. A. Longitudinal. **B.** Transverse.

Le positionnement des électrodes se fait de la manière suivante (figure 22.5) :

- définition d'une ligne médiane et mesure de la distance nasion (racine du nez)-inion (creux occipital) ;
- définition d'une ligne transversale mesure de la distance entre les points pré-auriculaires droit et gauche ;
- l'intersection entre lignes médiane et transversale définit Cz (le vertex) ;
- sur la ligne médiane sont placées Fz et Pz en avant et en arrière respectivement de Cz à raison de 20 % de la distance nasion-inion ;
- sur la ligne transversale sont placées T3, C3 à gauche et C4, T4 à droite de Cz à 10 et 20 % de la distance entre les deux points pré-auriculaires ;
- sur la ligne médiane sont repérées Fpz et Oz à 10 % en arrière et en avant respectivement de l'extrémité de la ligne nasion-inion ;
- en mesurant la distance entre Fpz et Oz sur la ligne passant par T3 à gauche (et T4 à droite), les électrodes Fp1, F7, T3, T5, 01 à gauche (et Fp2, F8, T4, T6, O2 à droite) sont placées à respectivement 10, 20, 20, 20, 20, 10 % de la distance Fpz-Oz ;
- F3 est placée à mi-distance de Fp1-C3 et Fz-F7, F4 à mi-distance de Fp2-C4 et Fz-F8 ;
- P3 est placée à mi-distance de C3-O1 et Pz-T5, P4 à mi-distance de C4-O2 et Pz-T6 ;
- une ligne temporale basse (FT10, T10, TP10 à droite et FT9, T9, TP9 à gauche) peut être ajoutée (le montage compte alors 27 électrodes) ;
- un enregistrement de l'électrocardiogramme (ECG) est couplé, ainsi que, dans la grande majorité des cas, un enregistrement de l'électromyogramme (EMG).

Sont ensuite réalisés les *montages d'électrodes*, c'est-à-dire les combinaisons de couples d'électrodes. L'EEG est fondé sur la mesure d'une différence de potentiel électrique entre une paire d'électrodes donnée. Si, du temps où les enregistrements étaient analogiques, il fallait faire un choix d'impression du tracé en un montage donné, depuis l'avènement du numérique, le signal EEG recueilli est numérisé et peut être observé, pour l'ensemble du tracé, selon n'importe quel montage, bipolaire ou référentiel.

On définit ainsi les montages bipolaires où les deux électrodes sont actives (une positive/une négative) (figure 22.6). La différence de potentiel est alors égale à la somme

algébrique des signaux recueillis sous chaque électrode active. On distingue les montages bipolaires longitudinaux et transverses.

Dans les montages référentiels, une des deux électrodes est active (pôle négatif) alors que l'autre est neutre (pôle positif). La différence de potentiel est égale à la valeur absolue du signal recueilli sous la seule électrode active. La difficulté est ici d'obtenir une électrode neutre. On peut utiliser soit une électrode ne recueillant pas de signal cérébral (référence extracérébrale, par exemple placée sur le nez), soit la moyenne du signal des électrodes (référence moyenne de Wilson), celle-ci étant neutre (figure 22.7).

La localisation de la source des activités diffère selon le type de montage EEG (figure 22.8). Dans un montage bipolaire, la source d'une activité est localisée sous l'électrode commune à deux couples d'électrodes où la déflexion est en opposition de phase, c'est-à-dire s'oppose en miroir. Mais si deux électrodes enregistrent la même activité (notamment si la source est large), la résultante sera un signal isoélectrique (il n'y a pas de différence de potentiel entre ces deux électrodes). En revanche, sur un montage référentiel, la source est localisée sous l'électrode où l'activité est la plus ample.

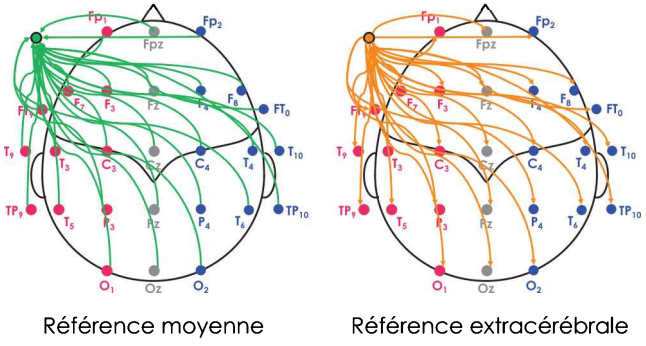


Figure 22.7 Montages EEG référentiels. A. Référence moyenne. **B.** Référence extracérébrale.

Recueil et traitement du signal

La différence de potentiel entre deux électrodes (soit entre deux électrodes actives, soit entre une électrode active et une électrode de référence) est recueillie au sein d'une boîte têtière, puis amplifiée (d'un facteur 10^6) avant d'être filtrée (entre 0,5 et 100 Hz). Le secteur peut être éliminé par un filtre centré sur 50 Hz. Le signal est ensuite présenté sur un écran (ou parfois encore imprimé) par fenêtres de 30 secondes (15 m m/s) et selon une amplitude de 100 µV/ cm.

Conduite de l'enregistrement

L'enregistrement de l'EEG se fait ensuite dans un état de relâchement musculaire et de calme, les yeux fermés. Dans un premier temps, le sujet est enregistré au repos durant 10 à 15 minutes. On note son état de vigilance, d'éventuels mouvements et on demande au patient d'ouvrir les yeux à plusieurs reprises pour tester la réaction d'arrêt. On vérifie l'absence d'artéfacts et optimise à tout moment le tracé. Une épreuve d'hyperpnée de 3 minutes est réalisée, suivie après quelques minutes d'une épreuve de stimulation lumineuse intermittente. La durée totale de l'enregistrement est d'une vingtaine de minutes.

Des enregistrements plus spécifiques peuvent être menés pour répondre à certaines questions cliniques : couplage à la vidéo, enregistrement de sommeil, Holter EEG permettant de réaliser des enregistrements prolongés dans l'environnement normal du sujet, enregistrement prolongé en unité d'EEG-vidéo.

Quelques grands principes d'interprétation de l'EEG

L'interprétation de l'EEG n'est pas aisée et nécessite œil, méthode et expérience. Elle est régie par quelques principes fondamentaux. Le signal électrique recueilli comprend les champs électriques générés par les PPSE synchrones de populations de cellules pyramidales, mais également tous

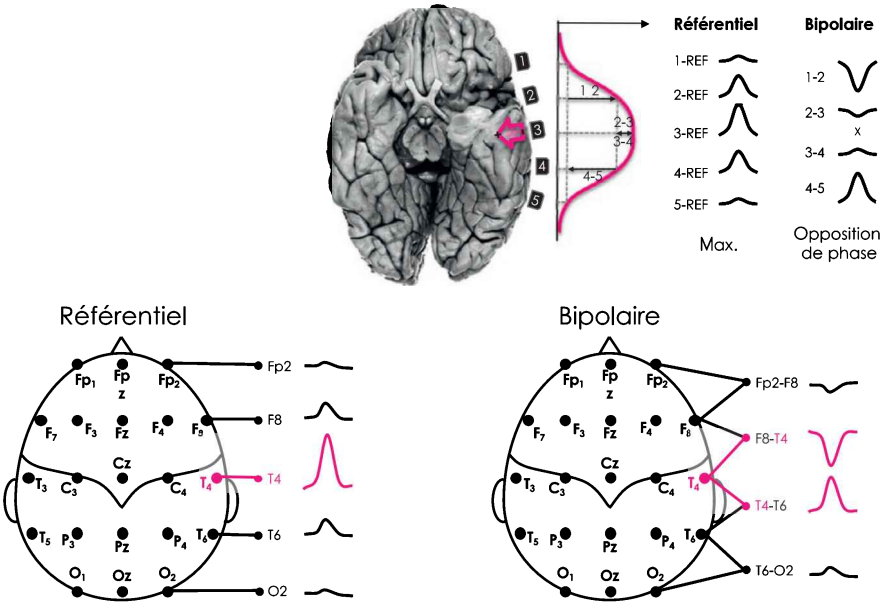


Figure 22.8 Influence du montage sur la localisation des sources EEG.

les champs électriques captés par les électrodes mais non produits par l'encéphale. Ces derniers sont nommés artéfacts et perturbent l'analyse de l'EEG. Les *artéfacts* peuvent tout autant masquer le signal d'origine cérébrale qu'être faussement interprétés comme étant d'origine cérébrale. L'activité musculaire ou myogramme (essentiellement produite par le muscle temporal formant une nappe sur les régions antérieures), les mouvements majeurs et soutenus (produisant des artéfacts de mécanogramme ; figure 22.9), les mouvements oculaires (perturbant l'analyse des régions antérieures lorsqu'ils sont incessants) doivent être contrôlés pendant l'examen. Au besoin, en milieu réanimatoire, une suppression de ces artéfacts liés à une activité motrice par curarisation peut être indispensable lorsque les patients sont ventilés mécaniquement.

Le contrôle par vidéo lors de l'enregistrement ainsi que le recueil du myogramme sont utiles à leur identification. Des artéfacts externes liés à l'environnement électrique en réanimation peuvent également contaminer l'EEG. Des signaux électriques endogènes comme l'ECG peuvent être co-enregistrés (et doivent être différenciés de pointes épileptiques), de même que des artéfacts dits de pulsation, liés au déplacement d'une électrode proche d'une artère lors des systoles, qui ne doivent pas être interprétés comme un foyer lent.

Une fois le signal électrique d'origine cérébrale isolé des signaux artéfactuels, l'analyse de l'EEG vise à en définir la *dynamique spatiotemporelle* et à rechercher des *graphoéléments anormaux*. L'activité dite de fond sera évaluée de manière à définir sa fréquence principale (< 3 Hz, delta ; 3–7 Hz, thêta ; 7–12 Hz, alpha ; 13–20 Hz, bêta ; 20–80 Hz, gamma), sa localisation et sa réactivité aux stimulations. Cette activité de fond dépend de l'état de vigilance et des sédations éventuelles. Sa réactivité s'évalue différemment selon l'état de vigilance, volontiers altérée en milieu réanimatoire. Un patient vigilant pourra ouvrir et fermer les yeux sur demande, permettant d'évaluer la réactivité du cortex visuel qui produit une puissante oscillation de fréquence alpha (7–12 Hz) lorsqu'il n'est pas stimulé (les yeux fermés), mais qui se désynchronise (et donc s'accélère et réduit son amplitude) lorsqu'il est engagé dans un traitement visuel (les yeux ouverts). Cette technique optimale d'évaluation de la réactivité est inutilisable en cas de troubles de la vigilance. Il faudra alors recourir à des stimulations sensorielles (auditives) ou nociceptives. L'intérêt de ces stimulations est

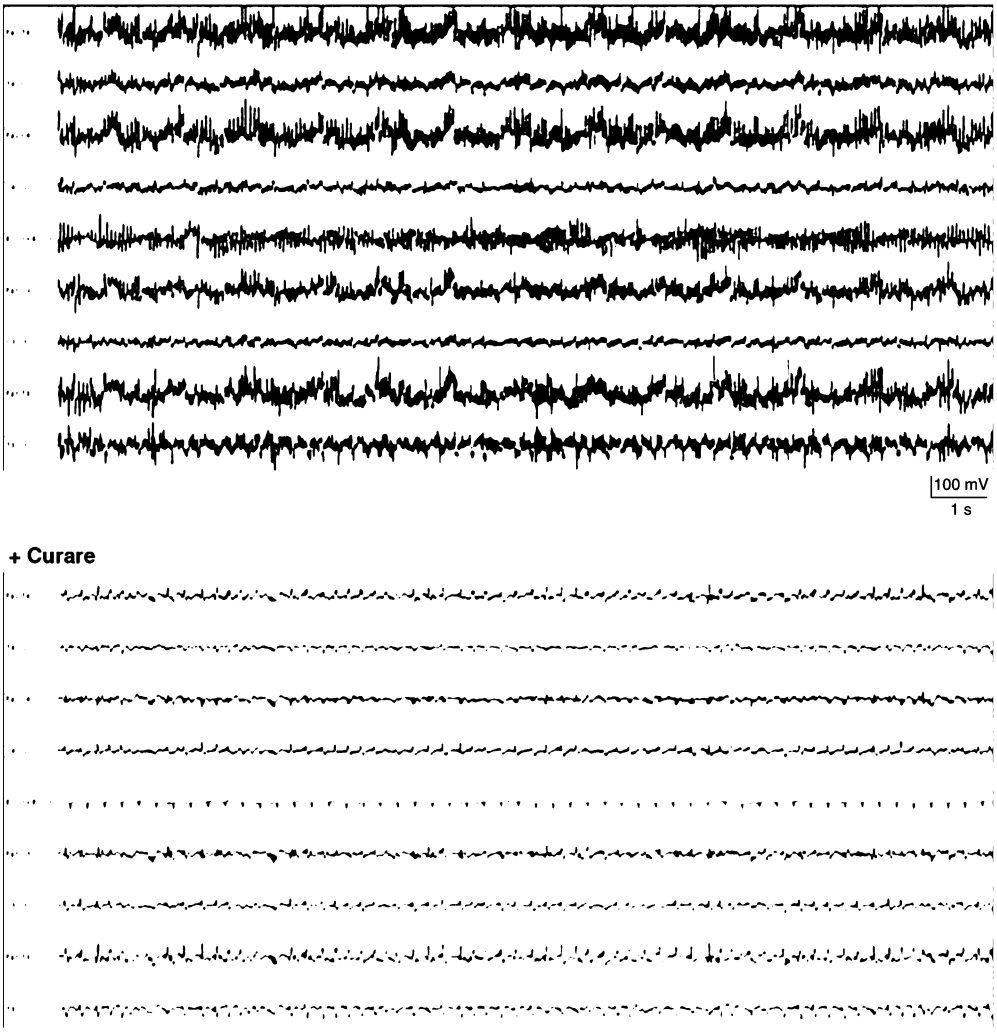


Figure 22.9 **Suppression des artéfacts de myogramme par le curare.** En haut : EEG parasité par des artéfacts myographiques ; en bas : suppression du myogramme par du curare. Les indications à gauche donnent les dérivations. La trace du milieu est l'ECG.

double : permettre d'évaluer la réactivité cérébrale, mais aussi d'explorer plusieurs états de vigilance, certaines anomalies étant affectées par cet état de vigilance.

Des grapho-éléments pathologiques, paroxystiques se dégageant de l'activité de fond sont ensuite recherchés. Une lésion, quelle qu'en soit la nature, produit un foyer lent identifiable sur les électrodes échantillonnant la région. Des anomalies épileptiques intercritiques typiques (pointes, pointes-ondes, etc.) ou moins spécifiques (irrégularités pointues, ondes lentes à front raide, pointes lentes, etc.) peuvent être recueillies mais sont inconstantes, nécessitant de multiplier les explorations, de les sensibiliser par l'hyperpnée, la stimulation lumineuse intermittente ou la privation de sommeil et l'enregistrement de sommeil. Des crises, prenant l'aspect d'activités rythmiques complexes et dynamiques, sont parfois observées. D'autres grapho-éléments sont de grande importance diagnostique : les complexes triphasiques, généralement bilatéraux à prédominance antérieure, en séquences prolongées dépendant de l'état de vigilance, traduisent une encéphalopathie métabolique ou toxique, sans permettre de préciser une cause particulière. D'autres activités dites périodiques (lorsque leur durée est inférieure à leur intervalle de répétition) peuvent orienter vers des affections spécifiques (encéphalite virale, maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc.).

De manière extrêmement schématique, de *grandes règles s'appliquent à l'interprétation de l'EEG.* Les troubles de la vigilance induisent plutôt un ralentissement de l'EEG, plus volontiers antérieur, de moins en moins réactif avec la baisse de vigilance. Les anomalies fonctionnelles, c'est-à-dire métaboliques ou toxiques, induisent des ralentissements (et parfois des figures caractéristiques comme les ondes triphasiques) bilatéraux, prédominant en avant et (initialement) réactifs aux stimulations. Les lésions focales induisent un ralentissement focal (nommé foyer) d'autant plus ample et monomorphe que la lésion est sous-corticale, et peu ample et polymorphe que la lésion est corticale. Entre les crises, les activités dites interictales doivent répondre à des critères précis de durée (< 80 ms) et de forme (pointue, rapidement ascendantes), mais peuvent être remplacées par des activités moins caractéristiques (plus longues bien que toujours paroxystiques) dont la spécificité épileptique est moindre. Les crises épileptiques se traduisent avant tout par une activité rythmique (pas nécessairement aussi aiguë que les activités interictales) parfois suivi d'une période postcritique d'ondes lentes, le plus souvent brève. Ces activités ou anomalies sont volontiers affectées par le niveau de vigilance et les médicaments pris par le patient, notamment en milieu réanimatoire.

EEG normal

Il n'existe pas stricto sensu d'EEG normal, mais seulement des aspects EEG normaux. Comme tout élément biologique, la normalité de l'EEG est définie par l'aspect rencontré chez la majorité des sujets normaux, ce qui n'empêche pas des variations de la normale. Le tracé EEG s'interprète en fonction de l'âge, de l'état de vigilance et d'une question clinique pertinente posée. C'est en fonction de ces éléments que seront analysés le rythme de fond (sa topographie, son amplitude, sa symétrie), sa réactivité, l'éventuelle présence d'activités ou de grapho-éléments spécifiques, etc. L'EEG normal peut prendre de multiples formes dans la population.

Aspects EEG normaux chez l'adulte au cours de la veille

Le rythme EEG physiologique le plus habituel au cours de la veille chez l'adulte éveillé est le *rythme alpha* (figure 22.10). Il s'agit d'un rythme :

- de fréquence de la bande alpha comprise entre 7–8 et 12–13 Hz ;
- d'amplitude comprise entre 20 et 50 µV ;
- de morphologie sinusoïdale ;
- de topographie postérieure, occipitale ou pariéto-occipitale ;
- de répartition bilatérale ;
- symétrique mais souvent moins ample à gauche qu'à droite ;
- soit continu, soit intermittent, apparaissant notamment à la fermeture des yeux ;
- bloqué par l'ouverture des yeux (réaction d'arrêt) ;
- atténué par la concentration et l'activité mentale ;
- non modifié ou amplifié ou encore ralenti par l'hyperpnée.

En regard des régions rolandiques, l'EEG enregistre plutôt une activité bêta (fréquence supérieure à 13 Hz). Une activité bêta est enregistrée sur les dérivations frontales.

Aspects EEG normaux au cours du sommeil

Voir chapitre 23.

Variations selon l'âge

EEG pédiatrique

L'EEG pédiatrique présente de nombreuses spécificités et est fondé sur l'apparition de certaines activités à certains âges et de patrons d'activités âge-spécifiques. C'est donc un outil d'évaluation de la maturation cérébrale.

Chez le prématuré, le rythme de fond évolue rapidement en fonction de l'âge. Avant 28 semaines de gestation, le tracé est discontinu : bouffées d'activité sur fond de tracé isoélectrique. Le tracé est ensuite alternant, comportant des bouffées d'activité sur un tracé de fond peu volté, les bouffées étant de plus en plus longues et fréquentes jusqu'à 37 semaines. La réactivité s'apprécie par un aplatissement du tracé ou des bouffées d'activités. Des figures EEG spécifiques apparaissent également : encoches frontales diphasiques et amples de 35 à 44 semaines (uniquement au cours du sommeil calme après 40 semaines), *delta brushs* : amples bouffées de fréquence delta surmodulées de rythmes rapides de 27 à 38 semaines, pointes rolandiques et temporales limitées au sommeil calme après 41 semaines.

Chez le nouveau-né à terme (de la naissance à 28 jours), on individualise trois états de vigilance : la veille, le sommeil calme et le sommeil agité. L'enfant s'endort en sommeil agité et le sommeil comporte des cycles sommeil agité/calme. Au cours du sommeil calme, le tracé est de type alternant :

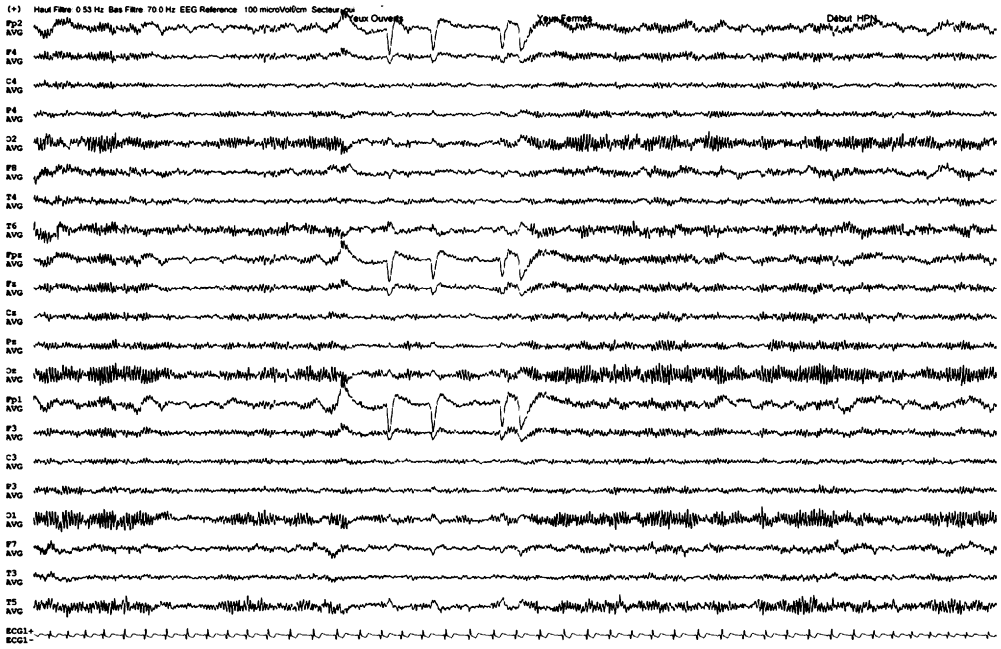


Figure 22.10 Exemple d'EEG de veille de l'adulte normal. Le rythme de fond est constitué par une activité de fréquence alpha à 11 Hz, prédominant dans les régions postérieures, bilatéral et symétrique, bloqué par l'ouverture des yeux.

bouffées de rythme 1–5 Hz sur tracé peu volté. Au cours de la veille et du sommeil agité, l'activité est continue et diffuse, de fréquence thêta. L'activité EEG est asynchrone entre les deux hémisphères, jusqu'à la fin du premier mois pour les activités antérieures et jusqu'à 6 mois pour les activités postérieures. Les *delta brushs* disparaissent, les encoches frontales persistent pendant le 1er mois lors du sommeil calme, les pointes rolandiques jusqu'au 5e mois. Les fuseaux de sommeil apparaissent vers la 2e semaine.

Chez le nourrisson de 28 jours à 1 an, le tracé est continu, quel que soit l'état de vigilance. Au 3e mois apparaît une activité occipitale à 3–4 Hz réactive à l'ouverture des yeux. Sa fréquence va augmenter ensuite progressivement. À 5 à 6 mois apparaissent les complexes K et les pointes vertex. L'endormissement se fait en sommeil lent avec hypersynchronie.

Chez le nourrisson de 1 à 2 ans puis chez l'enfant de plus de 2 ans, le rythme alpha est atteint au cours de la deuxième année et va continuer à s'accélérer. Des ondes lentes postérieures, bilatérales et réactives peuvent persister jusqu'à la fin de l'adolescence.

Sujet âgé

Le tracé EEG se modifie chez les sujets âgés, en pratique au-delà de 60 ans. L'activité de fond est toujours de fréquence alpha, mais elle tend à se ralentir vers les fréquences de 8–9 Hz. La limite inférieure de la normale semble être 8,5 Hz et la baisse de fréquence a été évaluée à 0,08 Hz par an après 60 ans. Le tracé est souvent moins volté et le rythme de fond tend à diffuser vers l'avant. Un ralentissement de l'activité sur les régions temporales, prédominant à gauche, est habituel, concernant 30 à 40 % des sujets âgés.

Variations autour de la normale

Il existe de très nombreuses variations non pathologiques de l'EEG tant au cours de la veille que du sommeil.

Les artéfacts sont des activités EEG d'origine extracérébrale qui se surajoutent à l'activité électrique cérébrale. Ils peuvent gêner la lecture du tracé EEG, ou même en imposer pour une activité d'origine cérébrale. Les sources d'artéfacts sont très nombreuses.

On distingue tout d'abord les artéfacts d'origine corporelle :

- les *mouvements oculaires* (figure 22.11) : le globe oculaire constitue un dipôle chargé négativement en arrière. La fermeture des yeux est associée à un mouvement vers le haut et le dehors du globe oculaire. Elle génère donc un artéfact sur les dérivations frontales. Il s'agit typiquement d'une ample et lente déflexion négative prédominant sur les électrodes frontopolaires, bilatérale et assez symétrique si les électrodes sont bien placées, suivie d'un blocage de l'activité de fréquence alpha sur les dérivations postérieures (réaction d'arrêt). À la fermeture des yeux, le dipôle est inversé et le rythme alpha postérieur reprend. Des saccades oculaires peuvent également générer des artéfacts plus rapides et polyphasiques ;
- les *clignements de paupières* peuvent produire des artéfacts oscillatoires et rythmiques sur les dérivations antérieures. Des tremblements du chef, de la mandibule peuvent également produire des artéfacts rythmiques ;
- les *artéfacts liés aux activités musculaires :* il s'agit d'électromyogramme donc de potentiels très brefs, pointus, polymorphes, souvent en bouffée, plutôt antérieurs en rapport avec le muscle temporal ;
- les *artéfacts d'origine cardiaque :* il s'agit d'une diffusion des QRS sur l'EEG pouvant évoquer des pointes rythmiques à environ 1 Hz. La dérivation d'ECG montrera que l'artéfact est synchrone avec les complexes cardiaques ;

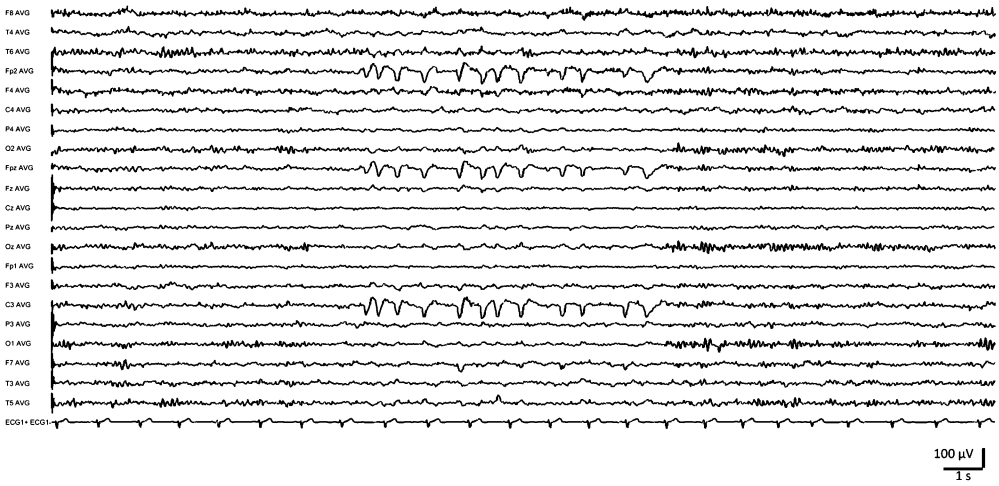


Figure 22.11 **Artéfacts de mouvements oculaires.**

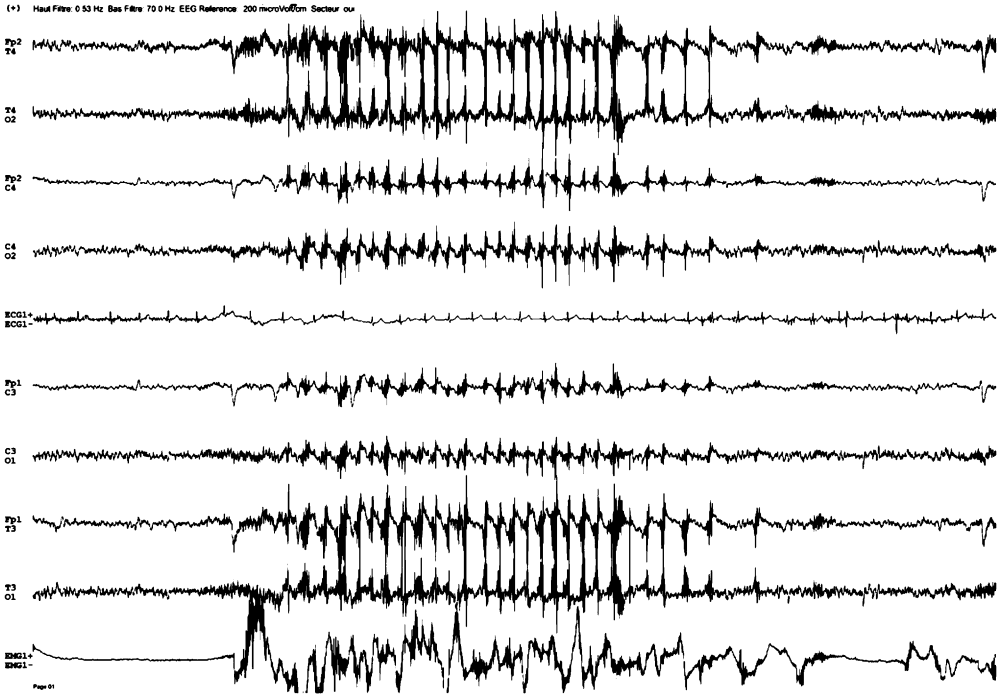


Figure 22.12 **Artéfacts de mâchonnement.**

- les *artéfacts d'origine vasculaire* sont liés aux mouvements d'une électrode posée à proximité d'une artère battante. Ils sont souvent très focaux et plus lents que les artéfacts cardiaques, tout en gardant leur rythmicité ;
- les *artéfacts d'origine respiratoire* sont des déflexions lentes ;
- les *artéfacts liés aux mâchonnements* (figure 22.12), déglutitions, toux, brossage de dents peuvent en imposer pour des activités rythmiques. Généralement, un artéfact musculaire précède une déflection plus longue liée au mouvement ;
- les *artéfacts liés à la sudation* (électrodermogramme). La sudation augmente la résistance cutanée et est à l'origine de dérives lentes du potentiel se reflétant par des artéfacts lents et de grande amplitude.

Les artéfacts d'origine extracorporelle sont attribués au secteur (50 Hz) ou aux appareils électriques environnants.

Indications principales de l'EEG

L'EEG est la technique de référence d'exploration de la dynamique cérébrale. Elle a longtemps constitué une technique unique d'exploration cérébrale, peu chère et aisée à mettre en œuvre. Si son utilité pour le diagnostic et la localisation de lésions cérébrales est largement supplantée par l'imagerie cérébrale, l'EEG est toujours un examen clé pour le diagnostic et le suivi de nombreux troubles cérébraux.

Les grandes indications de l'EEG au début du XXIe siècle sont :

- les épilepsies ;
  - diagnostic : contribution au diagnostic positif de crise d'épilepsie (grapho-éléments intercritiques, ralentissement postcritique volontiers très bref, décharge critique), à la différenciation entre crise focale et généralisée, à la localisation du foyer épileptogène (zone irritative produisant les activités interictales, zone d'initiation des crises si celles-ci se produisent durant l'examen), contribution au diagnostic de syndrome épileptique, contribution (limitée) au diagnostic étiologique, contribution à la décision thérapeutique (une crise unique associée à des anomalies EEG augmente le risque de récidive et peut conduire à la décision d'introduction d'un médicament antiépileptique), diagnostic différentiel (autres causes de malaises et pertes de connaissance, crises psychogènes non épileptiques) ;
  - suivi (indications très limitées, notamment chez le patient adulte) : pas d'indication à la surveillance de la disparition des figures intercritiques après introduction/modification de molécules anti-épileptiques ; si crises fréquentes : suivi de l'efficacité sur les crises, tolérance (encéphalopathies possibles pour certaines molécules anti-épileptiques) ;
  - décision d'arrêt de traitement anti-épileptique : vérification de l'absence de figures épileptiques intercritiques avant décision de sevrage en anti-épileptique, ou de l'absence de réapparition de telles anomalies durant le sevrage.
- les états de mal épileptique :
  - diagnostic : états de mal non convulsivants (généralisés ou focaux), *subtle status epilepticus*, infraclinique ; diagnostics différentiels, contribution au diagnostic étiologique (encéphalites, encéphalopathies, toxiques) ;
  - suivi : efficacité thérapeutique, profondeur de la sédation.
- les troubles de la conscience :
  - contribution au diagnostic différentiel ;
  - établissement de la profondeur fonctionnelle ;
  - contribution au diagnostic étiologique ;
  - contribution au pronostic ;
  - contribution au diagnostic de la mort cérébrale.
- les encéphalopathies/encéphalites :
  - contribution au diagnostic positif d'encéphalopathie métabolique ou toxique, à l'évaluation de leur profondeur et de leur évolution ;
  - contribution à l'évaluation de la profondeur et du pronostic des encéphalopathies post-anoxiques ;
  - contribution au diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
  - contribution au diagnostic des encéphalites infectieuses (herpétiques ++) ;
  - contribution au diagnostic des encéphalites dysimmunitaires (avec orientation diagnostique pour certaines étiologies ; anticorps anti-NMDA).
- les syndromes confusionnels, les troubles cognitifs ou de vigilance aigus ou récurrents.

La neurophysiologie pour traiter : le neurofeedback

Le biofeedback est une technique de thérapie cognitive, psychologique, fondée sur le retour d'informations (feedback) physiologiques (bio) pour le patient engagé dans l'apprentissage du processus ou de la stratégie thérapeutique, développée depuis les années 1960. Ce rétrocontrôle en temps réel permet d'ajuster la stratégie, l'exercice, en temps réel, en se fondant non sur le ressenti direct du sujet, mais sur des données physiologiques enregistrées. Il implique un apprentissage guidé et est à l'origine d'un sentiment immédiat d'efficacité de la procédure, perçu selon ses effets directs, avant d'éventuels bénéfices de santé à plus long terme. Le biofeedback permet l'engagement actif dans le processus thérapeutique et donc une meilleure implication. Le retour d'information physiologique peut concerner des paramètres non nerveux, comme la fréquence cardiaque ou ventilatoire, et définit alors le biofeedback. Lorsque le paramètre est l'activité électroencéphalographique, il porte le nom de neurofeedback.

La procédure de neurofeedback, pour réaliser la boucle de rétrocontrôle en temps réel, nécessite de capter les signaux physiologiques : EEG ; résistances cutanées sympathiques (RCS, également nommées réponse galvanométrique, activité électrodermale) reflétant, par le niveau de sudation (la sueur étant riche en sels, elle conduit l'électricité, si bien que la différence de potentiel entre deux électrodes cutanées proches varie selon la sudation, même minime), l'activation du système nerveux autonome, donc le niveau de stress ; fréquence cardiaque par l'ECG ; fréquence ventilatoire. Ces signaux sont numérisés, traités en temps réel, puis présentés au sujet par une méthode graphique ou sonore. Par exemple, la richesse en une bande de fréquence de l'activité EEG peut être représentée par une variation de couleur, un son plus ou moins ample et grave, un ballon à différentes hauteurs dans le ciel, etc. Ces méthodes de présentation permettent au sujet de modifier son état intérieur dans le cadre de l'apprentissage de la stratégie ou de sa pratique (figure 22.13).

Dans le champ du neurofeedback, plusieurs variables sont ciblées pour établir la rétroaction :

- Les rythmes SMR (*sensory-motor rhythms*) sont des oscillations à 12–15 Hz enregistrées dans les régions centrales dont le sujet doit faire augmenter la puissance, c'est-à-dire

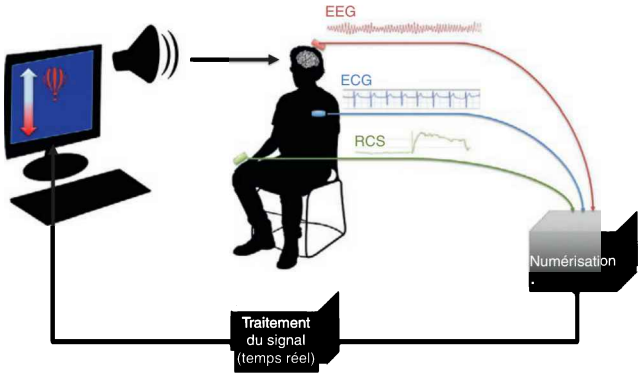


Figure 22.13 Principes du neurofeedback.

la présence dans l'EEG. Les SMR ont été découverts chez le chat lors d'inhibition motrice et comportementale, et il a été montré qu'un apprentissage pouvait les renforcer. Leur modulation met en jeu des boucles neuronales entre cortex et noyaux gris centraux, influant directement sur le tonus musculaire et permettant théoriquement de réduire l'excitabilité corticale. De manière intéressante, les SMR seraient liés aux fuseaux de sommeil, et l'entraînement permettant de renforcer les SMR à l'état de veille conduit à un renforcement des fuseaux de sommeil au cours du stade 2 de sommeil. Il a été également proposé que les SMR étaient plutôt apparentés au rythme mu chez l'homme (produit par le cortex moteur au repos).

- Un autre protocole cible le *slow cortical potential* enregistré en regard des cortex moteurs sur le vertex : le sujet doit en augmenter l'amplitude voire en inverser la polarité. Ce potentiel lent serait en lien avec l'état attentionnel du sujet et pourrait refléter l'excitabilité neuronale.
- La puissance des ondes thêta, notamment dans les régions temporales, pourrait être associée à une amélioration des performances motrices et mnésiques.
- Les ondes bêta frontales gauches seraient associées aux processus attentionnels.
- D'autres protocoles utilisent le reflexe cutané sympathique comme rétrocontrôle, l'impédance mesurée par exemple entre deux doigts de la main permettant de juger les variations de sudation, indiquant le degré d'activation du système nerveux autonome. Ce signal reflète les effets du stress ou d'émotions.

Le taux de réussite, c'est-à-dire de capacité de moduler activement ses paramètres EEG est estimé à environ 35 % des sujets (22 à 82 % selon les études).

Le neurofeedback est utilisé dans le traitement du TDAH (trouble du déficit de l'attention/hyperactivité), de l'épilepsie, de la dépression, des troubles anxieux, des addictions, de l'insomnie, de la maladie de Parkinson et dans la rééducation motrice. Il est aussi proposé chez les sujets sains pour optimiser les performances cognitives, notamment attentionnelles, et de consolidation mnésique.

Plus récemment, il a été proposé d'utiliser, au lieu de l'EEG, d'autres techniques d'enregistrement neurophysiologiques ou d'imagerie fonctionnelle afin d'évaluer l'activité cérébrale : la magnétoencéphalographie (MEG), la *near-infrared spectroscopy* (NIRS) et l'IRM fonctionnelle.

Enfin, le neurofeedback constitue la base des interactions entre le cerveau et des outils de traitement de ses signaux, et la science qu'il construit est fondamentale pour les interactions homme-machine (*brain computer interface*) que l'avenir nous prédit.

This page intentionally left blank

Chapitre 23

Le sommeil

Pauline Dodet, Isabelle Arnulf

PLAN DU CHAPITRE

Introduction 249
Comment est enregistré le sommeil ? 249
Les stades du sommeil 249
Hypnogramme 251
Variations du sommeil selon l'âge 252
Modifications physiologiques au cours du sommeil 252
Régulation homéostasique du sommeil 253
Régulation circadienne du sommeil 253
Mécanismes neuraux du sommeil 255
Fonctions du sommeil 258
Conclusion 258

Introduction

Le sommeil est un état physiologique indispensable à la vie de l'être humain, durant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations extérieures amoindries. Il est le résultat d'un processus actif et complexe au sein du cerveau, notamment du tronc cérébral. Des découvertes récentes ont permis de mieux connaître ses mécanismes et fonctions. Il est par exemple indispensable au développement et à la maturité cérébrale et permet la mise en place de certains circuits de neurones. Il contribue à l'apprentissage et à la gestion des émotions. C'est aussi au cours du sommeil que certaines hormones sont libérées ou que nous restaurons notre immunité. Le sommeil est donc primordial à notre bon fonctionnement physique et psychique.

Comment est enregistré le sommeil ?

L'observation comportementale d'un individu n'est pas suffisante pour déterminer le stade du sommeil dans lequel il se situe. La structure du sommeil s'étudie au moyen d'une polysomnographie (figure 23.1) comprenant au minimum un enregistrement simultané de l'EEG, de l'électro-oculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG) du menton. À partir des informations données par ces signaux, il est possible de définir le stade de sommeil du patient, ce qui permet l'analyse globale de l'architecture du sommeil formant l'hypnogramme. L'analyse (ou codage) du sommeil est réalisée visuellement sur des époques de 30 secondes, en suivant les règles internationales actualisées régulièrement. L'attribution d'un stade de sommeil sur chaque époque est définie en fonction du stade majoritaire (> 15 secondes) de cette époque. On y ajoute une analyse vidéo quand il existe une plainte d'agitation nocturne. L'enregistrement de l'activité respiratoire, cardiaque et des mouvements périodiques de jambes complète la polysomnographie. Cela permet de repérer des anomalies de la respiration nocturne (apnées, hypopnées), du rythme cardiaque, des mouvements anormaux ou un syndrome de mouvements périodiques de jambes. On parle de polygraphie ventilatoire quand on n'analyse que les capteurs cardiorespiratoires (c'est-à-dire sans analyse du sommeil).

Les stades du sommeil

Le sommeil est constitué du sommeil lent (comprenant trois stades de profondeur croissante, les stades N1, N2 et N3) et du sommeil paradoxal. Chacun de ces stades présente ses propres caractéristiques cliniques et électrophysiologiques (figure 23.2).

Éveil

L'éveil est caractérisé par une activité EEG rapide, la présence d'un tonus musculaire élevé et des mouvements oculaires. En éveil calme, cette activité EEG devient régulière de fréquence alpha (entre 8 et 12 Hz) et apparaît au niveau du cortex occipital à la fermeture des yeux.

Sommeil lent

Les stades 1 (N1) et 2 (N2) appartiennent au sommeil lent léger. Une nouvelle nomenclature regroupe maintenant les stades 3 et 4 du sommeil lent profond en un seul stade N3.

Le *stade N1* est le stade de l'endormissement, constituant la transition entre les états de veille et de sommeil. Il dure de quelques secondes à quelques minutes, représentant 3 à 5 % du temps de sommeil total. Il est caractérisé par une activité EEG de veille alpha qui se fragmente et laisse apparaître de façon prédominante une activité plus lente, thêta (4–8 Hz), ainsi que des pointes vertex. On note des mouvements oculaires lents et une diminution du tonus musculaire.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

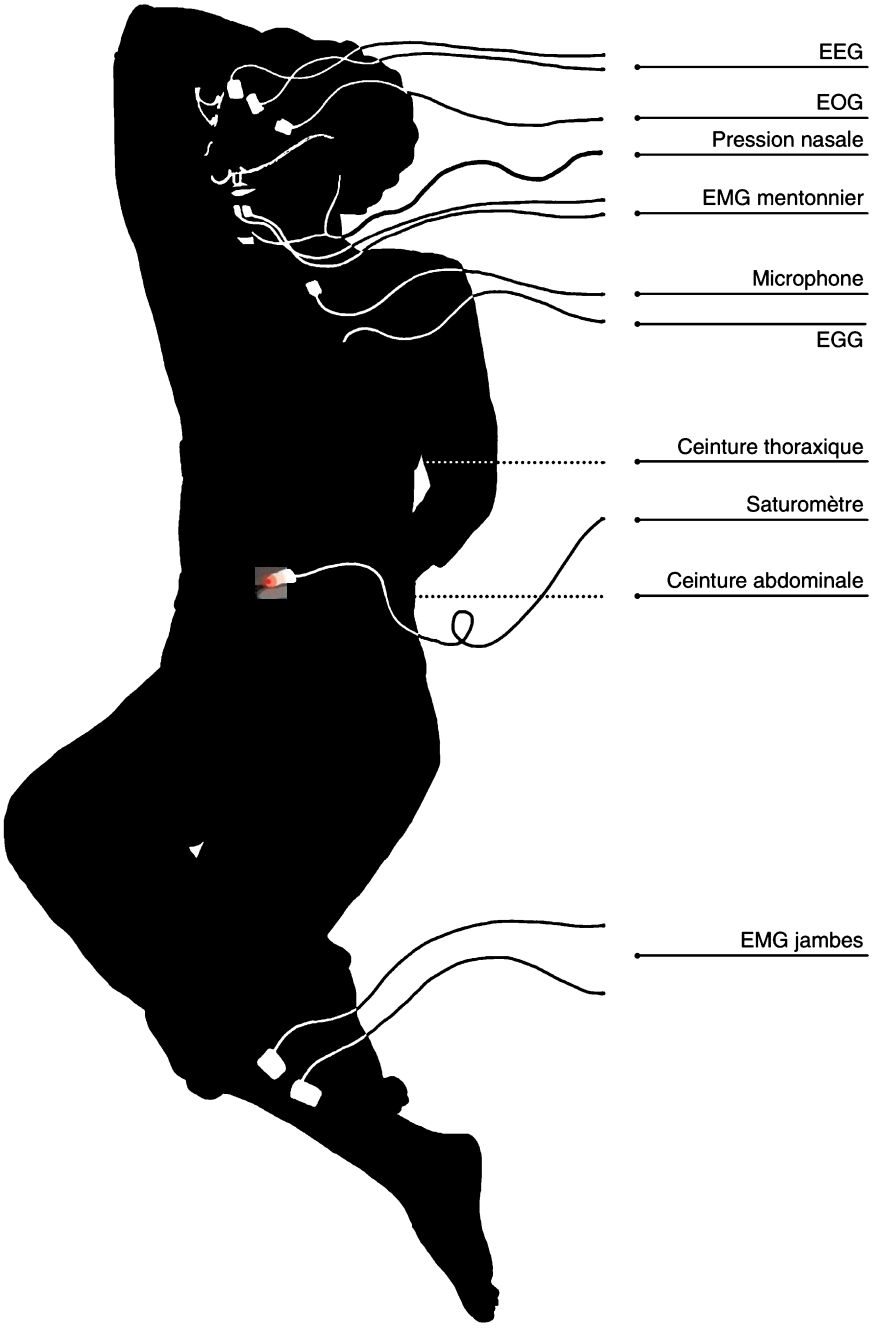


Figure 23.1 Enregistrement polysomnographique. Les capteurs mesurent l'EEG sur un nombre de 3 à 24 voies, l'électro-oculogramme (deux voies en opposition de phase) et l'EMG de surface du muscle mentonnier, pour déterminer les stades de sommeil. On y ajoute couramment les capteurs mesurant l'activité cardiaque (ECG, onde de pouls), respiratoire (pression nasale qui reflète le débit aérien, thermistance buccale en cas de respiration buccale, capteur trachéal de ronflement, pléthysmographie thoracique et abdominale pour mesurer les efforts respiratoires, mesure transcutanée de l'oxyhémoglobine au doigt), l'activité EMG de surface des jambiers antérieurs, les sons ambiants et, en vidéo, le comportement du dormeur. *Source : figure originale des auteures, avec l'aide de Cléa Arnulf, illustratrice.*

Le *stade N2* représente 50 à 60 % du temps de sommeil total. L'activité EEG se ralentit, laissant place à un rythme de fond où l'activité thêta prédomine avec une plus grande amplitude. Les fuseaux de sommeil et les complexes K apparaissent à ce stade. Les fuseaux de sommeil sont des activités fusiformes, de 11 à 16 Hz, transitoires, d'une durée de 0,5 seconde à 1 minute, qui prédominent au vertex. Le complexe K est une onde ample et négative, aiguë, bien limitée, suivie d'une composante positive, de plus de 0,5 seconde, qui prédomine dans les régions frontales.

Le *stade N3* est le sommeil lent profond caractérisé par un tracé EEG lent avec un rythme delta entre 0,5 et 3 Hz d'amplitude supérieure à 75 mV en région frontale. Ce rythme est présent pendant au moins 20 % de la durée d'une époque de sommeil.

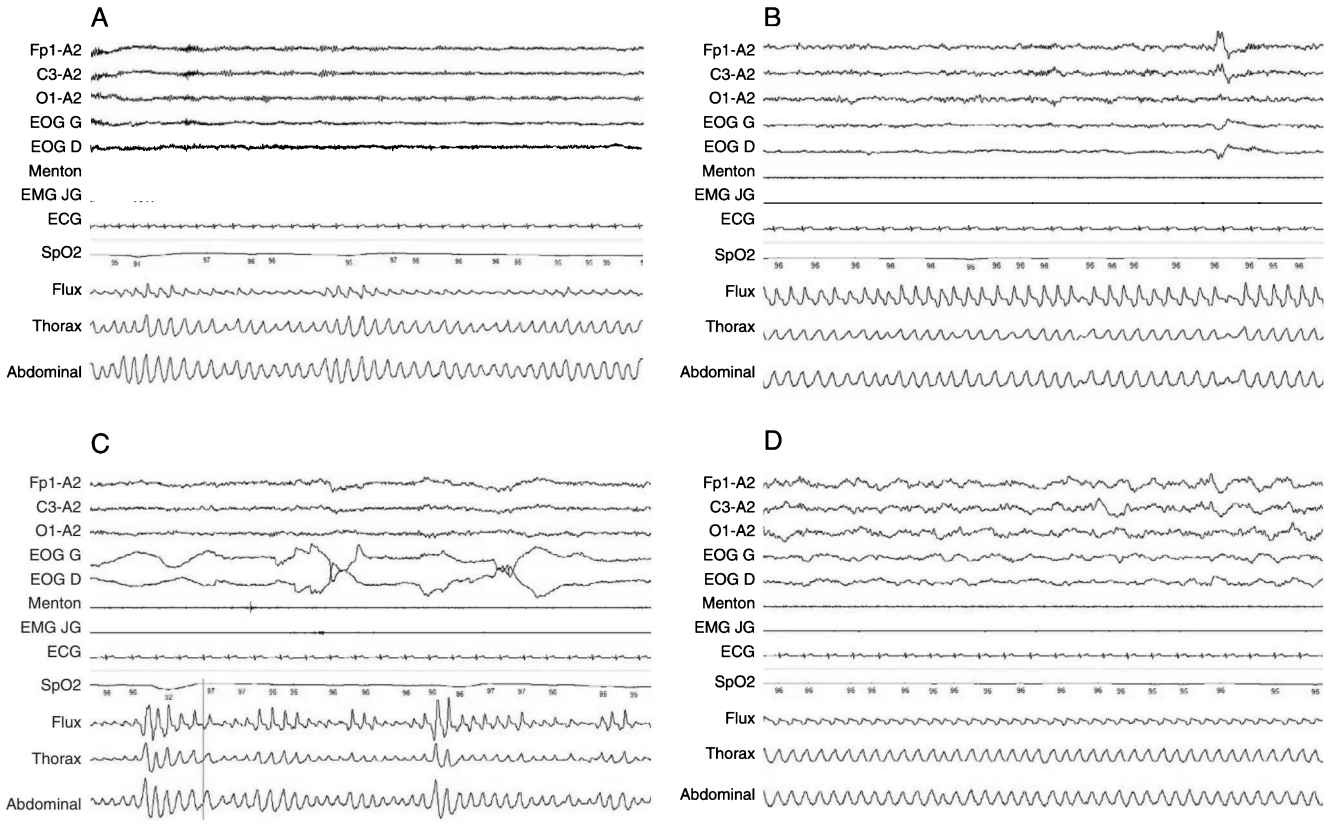


Figure 23.2 Stades veille-sommeil en polysomnographie. A. Veille calme, yeux fermés. Elle est caractérisée (de haut en bas) par une activité alpha sur les trois voies EEG bipolaires (Fp1-A2 ; C3-A2 ; O1-A2), quelques mouvements oculaires (EOG gauche et droit), un tonus EMG mentonnier (menton) faible, un ECG régulier, une saturation en l'oxyhémoglobine (SpO_2) élevée entre 94 et 97 %, un flux aérien conservé, des mouvements thoracoabdominaux irréguliers. **B.** Stade N2. Dans ce sommeil lent N2, l'activité EEG est plus lente, dans la bande thêta, et il s'y ajoute des complexes K et des fuseaux de sommeil. **C.** Stade N3. Dans ce sommeil lent profond, l'activité EEG ne comporte ici que des ondes delta de grande amplitude, traduisant la synchronisation des neurones corticaux. Les rythmes cardiorespiratoires ont la plus grande stabilité des 24 heures. **D.** Sommeil paradoxal, aspect phasique : l'activité EEG est mixte alpha-thêta ; il apparaît des mouvements oculaires rapides (visibles en opposition de phase sur les deux EOG), une atonie musculaire (hormis un *twitch* isolé sur le mentonnier), une respiration irrégulière en fréquence et en amplitude.

Le tonus musculaire est présent, bien qu'il diminue d'amplitude dans les stades les plus profonds. Les mouvements oculaires sont absents.

Sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité corticale désynchronisée, des mouvements oculaires rapides et une abolition du tonus musculaire. Il représente 17 à 23 % du temps du sommeil. L'activité corticale électrophysiologique pendant le sommeil paradoxal mêle une activité alpha rapide et de faible amplitude, similaire à l'état d'éveil (d'où le nom « paradoxal »), et une activité thêta, ainsi que des figures occasionnelles nommées ondes « en dents de scie » (définies comme des trains de 4 à 5 ondes successives de 2 à 6 Hz, de morphologie triangulaire). Le tonus de posture est aboli, à l'exception des muscles oculomoteurs, des muscles des voies aériennes supérieures (VAS) et du diaphragme. Le sommeil paradoxal est subdivisé en deux entités : le sommeil paradoxal phasique et le sommeil paradoxal tonique. Durant le sommeil paradoxal phasique, on observe des bouffées de mouvements oculaires, parfois associées à des bouffées brèves d'activité musculaire sur l'EMG de surface, appelées *twitches*. Les phases toniques du sommeil paradoxal (atonie et activation EEG sans mouvement oculaire) surviennent entre ces périodes phasiques.

Hypnogramme

L'hypnogramme représente l'évolution des différents stades de sommeil au cours de la nuit (figure 23.3) ; le temps est représenté sur l'axe des X et la profondeur sur celui des Y. Il révèle d'un coup d'œil l'architecture du sommeil et d'éventuelles perturbations. Il indique la latence d'endormissement, la période de sommeil totale, le temps de sommeil total, l'efficacité du sommeil, la veille intrasommeil et la répartition des phases de sommeil lent profond ou de sommeil paradoxal. Au cours d'une nuit, un sujet normal réalise 3 à 6 cycles de sommeil d'une durée moyenne de 90 à 120 minutes, définis par l'intervalle entre deux périodes de sommeil paradoxal au cours duquel le dormeur passe par tous les stades du sommeil. Le sommeil profond prédomine en début de nuit, alors que la durée du sommeil paradoxal augmente progressivement vers la fin de la nuit.

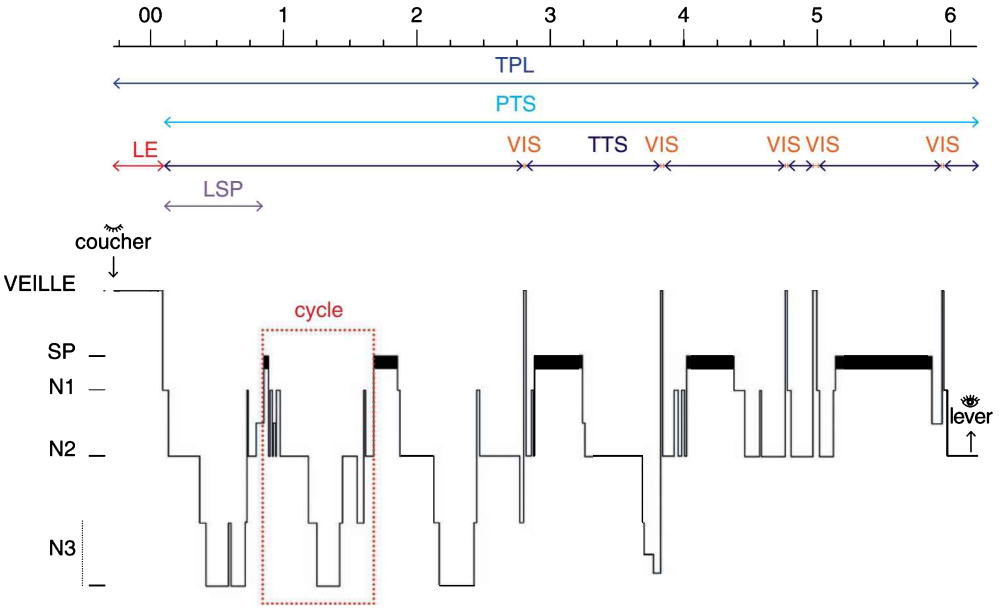


Figure 23.3 Hypnogramme. Il représente les stades de veille et de sommeil (axe des Y) en fonction des heures de la nuit (axe des X). Il permet d'un coup d'œil de visualiser l'installation du sommeil (latence d'endormissement [LE] et de SP [LSP]), sa continuité (fréquence et durée des périodes de veille intrasommeil [VIS]) et son architecture, dominée par les cycles de sommeil (phase de sommeil lent suivie d'une phase de sommeil paradoxal), et par la présence de sommeil N3 prédominant en début de nuit. PTS : période totale de sommeil ; TPL : temps passé au lit ; TTS : temps total de sommeil. On y ajoute souvent, en fonction du temps, les variations de la saturation en O_2 et les événements respiratoires de type apnée et hypopnée.

Différentes mesures permettent d'apprécier la quantité et la qualité du sommeil (voir figure 23.3) :

- la latence d'endormissement (LE) : entre le coucher (extinction de la lumière) et l'endormissement (norme < 30 minutes) ;
- le temps passé au lit (TPL) : entre le coucher et le lever ;
- la période totale de sommeil (PTS) : entre l'endormissement et le lever ;
- le temps d'éveil intrasommeil (EIS) (norme < 5–10 %) ;
- le temps total de sommeil (TTS) : temps réellement dormi (soit TPL – LE – EIS) ;
- l'efficacité du sommeil : rapport entre TTS et TPL (norme > 90 %) ;
- la latence du sommeil paradoxal : norme > 50 minutes ;
- les proportions habituelles de sommeil lent (N1, 3–5 % ; N2, 45–55 % ; N3, 20–25 %) et de sommeil paradoxal (17–25 %).

Variations du sommeil selon l'âge

La durée du sommeil, ses horaires de survenue et la répartition des stades varient au cours de la vie. La durée quotidienne du sommeil à la naissance est de 16 heures environ, le sommeil survenant à un rythme ultradien (par périodes d'environ 4 heures). Le rythme circadien (*circa :* proche et *dien :* jour de 24 heures) est acquis entre 1 et 4 mois, grâce aux donneurs de temps que sont l'alternance lumière/obscurité, les heures de repas et les interactions sociales. Avec l'âge, la durée du sommeil se raccourcit. Un adulte dort environ 8 heures, mais il existe une grande variabilité dans les besoins de chacun : moins de 6 heures pour un court dormeur et plus de 9 heures pour un long dormeur, la différence de temps se faisant surtout aux dépens du sommeil lent léger. Chez le sujet âgé, le sommeil N3 diminue voire disparaît, le sommeil survient plus tôt (avance de phase) et il est moins consolidé en fin de nuit. Le sommeil paradoxal représente 60 % du temps total de sommeil à la naissance, et seulement 20 % à l'âge adulte.

Modifications physiologiques au cours du sommeil

Comme indiqué dans le tableau 23.1, les activités mentales sont modifiées pendant le sommeil : quand on réveille un dormeur en sommeil lent, il se souvient dans environ la moitié des cas d'un contenu mental, généralement court et plus proche des pensées de veille. Réveillé en sommeil paradoxal, il se rappelle dans 80 % des cas d'un rêve constitué d'images et de scénarios parfois bizarres. La réactivité du dormeur aux stimuli externes varie de façon décroissante du sommeil lent léger au sommeil paradoxal, mais le dormeur a l'esprit rapidement clair en sortant du sommeil paradoxal ou du sommeil lent léger, alors qu'une inertie cognitive survient au réveil du sommeil lent profond. Parmi tous les stades, le sommeil paradoxal est le plus grand consommateur d'énergie au niveau cérébral : il s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin cérébral qui peut être problématique en cas d'hypertension intracrânienne ou simplement d'otite (réveil à chaque phase de sommeil paradoxal). En périphérie, la respiration est la fonction la plus vulnérable pendant le sommeil, en raison d'un tonus musculaire réduit tant sur les muscles dilatateurs du pharynx (risque d'apnées obstructives) que sur les muscles inspiratoires accessoires (risque d'hypoventilation, en particulier en sommeil paradoxal).

Tableau 23.1 **Variation des mesures physiologiques pendant le sommeil.**

	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Cerveau		
Activité mentale	Plus conceptuelle	Plus hallucinatoire
Réaction aux stimulations	Diminuée	Minimale
Qualité du réveil	N2 : aisé N3 : difficile, tachycarde	Aisé
Débit sanguin cérébral	Inchangé	Augmenté
Consommation d'oxygène	Réduite de 30 %	Proche de l'éveil
Consommation de glucose	Réduite de 20 %	Proche de l'éveil
Système respiratoire		
Rythme respiratoire	Régulier, légèrement réduit	Irrégulier
Muscles pharyngés	Activité réduite	Activité très réduite
Muscles inspiratoires accessoires	Activité augmentée	Absence d'activité
Diaphragme	Activité inchangée	Activité inchangée
Réponse ventilatoire au CO_2	Seuil plus élevé, pente plus basse	Seuil très élevé, pente très diminuée
Système végétatif	Dominance parasympathique	Alternance para- et orthosympathique
Rythme cardiaque	Régulier, légèrement réduit	Légèrement irrégulier
Pression artérielle	Diminuée	Diminution tonique, augmentation phasique
Température centrale	Diminuée	Diminuée mais irrégulière
Système hormonal et rénal		
Hormone de croissance	Profond : pic sécrétoire	Pas de pic
Activité rénine-angiotensine	Augmentée	Diminuée
Axe corticotrope	Inchangé	Inchangé
Axe thyréotrope	Inchangé	Inchangé
Filtration rénale	Diminuée	Diminuée
Érection du pénis	Absente	Présente

Par rapport à la veille, on note une prédominance du système parasympathique en sommeil lent (et une grande stabilité des paramètres cardiorespiratoires), qui persiste de fond en sommeil paradoxal, mais il se superpose des activations sympathiques ponctuelles, conduisant à un aspect plus irrégulier de la ventilation en sommeil paradoxal.

Régulation homéostasique du sommeil

La régulation homéostasique du sommeil suit un processus cumulatif en lien avec la production, au cours de la veille, de substances hypnogènes telles que l'adénosine ou les cytokines résultant du métabolisme énergétique des neurones. Ainsi, plus la période d'éveil est longue, plus la probabilité de s'endormir sera grande, et plus le sommeil obtenu sera profond : c'est la « pression de sommeil ». Au cours de la nuit, la « dette » de sommeil se rembourse peu à peu, et les quantités de sommeil lent profond diminuent progressivement au cours des cycles. Cela explique pourquoi il y a plus de sommeil lent profond en première partie de nuit, et pourquoi ce stade est récupéré en priorité après une nuit blanche.

Régulation circadienne du sommeil

L'être humain est un mammifère diurne, à l'opposé par exemple des rats et des souris. Cette rythmicité d'activité est conditionnée par notre horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique, au niveau de l'hypothalamus (figure 23.4). Celle-ci fonctionne comme un pacemaker, composé de neurones dont la dépolarisation oscille sur un rythme de 24 heures et 11 minutes grâce à un système biochimique moléculaire de rétrocontrôle post-transcriptionnel. Nos cycles sont donc programmés génétiquement et mûris dès le développement fœtal, puis en postnatal. Ainsi, les sujets du soir auront un rythme plus long que 24 heures 11 et les sujets du matin un rythme plus court.

Tel un chef d'orchestre, l'horloge interne entraîne progressivement et à intervalles réguliers le rythme de la température centrale (maximale vers 16 heures et minimale vers 4 heures du matin) et la sécrétion d'hormones comme la mélatonine. Elle permet d'harmoniser les fonctions entre elles et d'opérer une homéostasie prédictive. Ainsi, il est avantageux que le glucose commence à être disponible peu avant le réveil (plutôt qu'après celui-ci) et que la température soit déjà plus haute. D'un autre côté, la durée du jour varie

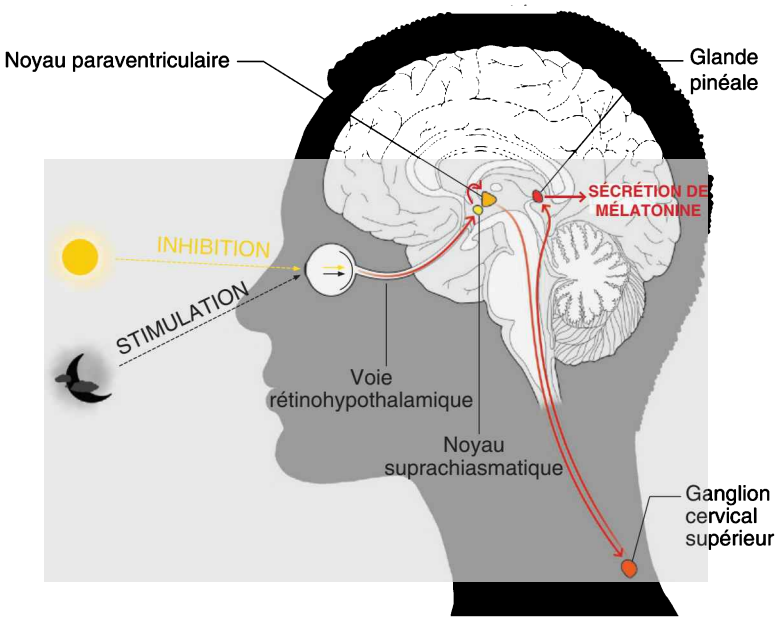


Figure 23.4 Le circuit cérébral de la lumière. Le noyau suprachiasmatique a une activité automatique de pacemaker, oscillant spontanément sur 24 heures 11 minutes. Cette activité est recalée chaque jour en fonction de la durée de la journée lumineuse, grâce au circuit de la lumière. La lumière active les cellules à mélanopsine de la rétine, qui relaie l'information lumineuse directement au noyau suprachiasmatique (voie rétinohypothalamique). Puis le noyau suprachiasmatique inhibe le noyau paraventriculaire dans l'hypothalamus ; celui-ci stimule alors les neurones sympathiques de la moelle, qui stimulent à leur tour, en remontant, les neurones de la glande pinéale. Sous cette influence noradrénergique, la sérotonine est transformée en mélatonine (s'il y a obscurité), alors que cette formation de mélatonine est bloquée s'il y a une information lumineuse. La mélatonine est libérée dans le sang et transmet l'information qu'il fait nuit à toutes les cellules du corps. *Source : figure originale des auteures, avec l'aide de Cléa Arnulf, illustratrice.*

de plusieurs heures entre les saisons, et une horloge oscillant toujours sur 24 heures ne sera pas aussi adaptée en hiver qu'en été. Il y a donc un double système pour la recaler en fonction de la durée du jour (voie rétino-hypothalamique) et produire plus ou moins longtemps la mélatonine selon la durée de l'obscurité (circuit de la lumière, figure 23.4). À la fin, sous l'influence des neurones noradrénergiques du ganglion cervical supérieur, la sérotonine est transformée en mélatonine s'il y a obscurité, alors que cette formation de mélatonine est bloquée s'il y a une information lumineuse. La mélatonine fonctionne comme une neurohormone et informe l'ensemble des cellules du corps et du cerveau qu'il fait nuit (pour que les cellules hépatiques fabriquent des réserves de glycogène quand nous dormons par exemple). Elle exerce un effet hypnotique et chronobiologique et favorise l'endormissement.

La lumière blanche solaire, qui contient toutes les couleurs, bloque la mélatonine, mais les gammes de lumière bleue des lampes actuelles (LED des écrans) le font aussi, alors que les orangés (couleurs du coucher de soleil) et le vert ne la bloquent pas. On comprend l'intérêt de filtrer ces LED bleues le soir (mais pas le matin) pour faciliter l'endormissement. De même, on évitera de prescrire un bêta-bloquant le soir car il risque de bloquer la production de mélatonine.

D'autres synchronisateurs externes (ou *zeitgeber*, donneur de temps) influencent l'horloge interne : les heures des repas, des échanges sociaux, l'activité physique. On comprend alors l'utilité d'harmoniser notre horloge avec notre environnement. Cependant, on ignore encore à quel niveau neuronal précis le système circadien influence le sommeil.

En l'absence d'horloge suprachiasmatique, le sommeil survient de façon discontinue, en 4 à 8 morceaux répartis sur 24 heures sur un mode dit « ultradien ». Ce rythme ultradien est observé chez le nouveau-né, le navigateur solitaire, le patient narcoleptique ou le patient alité en réanimation.

Mécanismes neuraux du sommeil

La veille est déclenchée et maintenue par de nombreux systèmes neuronaux redondants et interconnectés, situés dans l'hypothalamus et la partie pontopédonculaire du tronc cérébral, remplaçant l'ancien concept de « substance réticulée activatrice du tronc cérébral ». Ces neurones se projettent de façon large et diffuse sur le cortex qu'ils activent via des voies thalamocorticales (relais dans les noyaux intralaminaires) et hypothalamocorticales (figure 23.5). Dans l'hypothalamus postérieur, ils comportent les neurones à hypocrétine (détruits dans la narcolepsie de type 1) et les neurones à histamine (ralentis par la prise d'antihistaminiques). Dans le pédoncule, ils comportent les neurones cholinergiques du noyau pédonculopontin (actifs en veille mais aussi en sommeil paradoxal), glutamatergiques de la substance périventriculaires et dopaminergiques. Dans le pont, ils comportent les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, et les neurones sérotoninergiques du raphé médian. On suspecte qu'ils sous-tendent des formes différentes de la veille : réaction d'éveil à la nouveauté et réveil le matin (noradrénaline), éveil moteur ou motivé (dopamine), éveil pour chercher à manger et maintenir la continuité de la veille en condition de moindre stimulation (hypocrétine), éveil émotionnel et préparation du sommeil (sérotonine), etc.

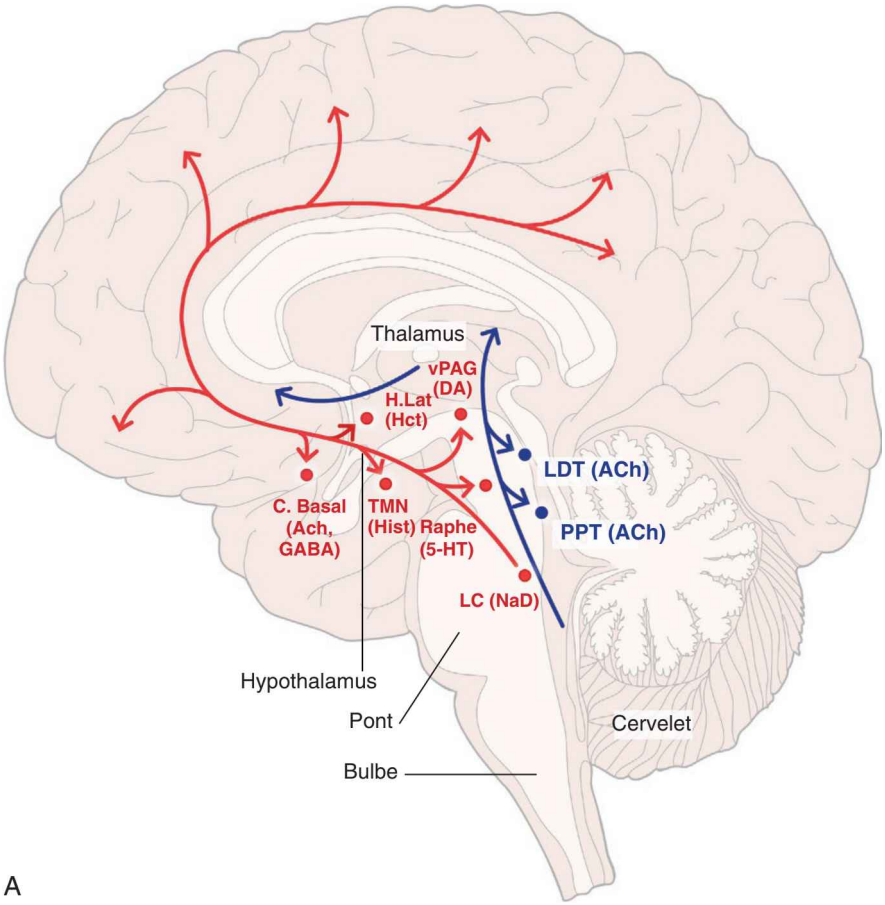


Figure 23.5 Mécanismes neuraux de la veille, du sommeil lent et du sommeil paradoxal. A. La veille est sous la dépendance de plusieurs noyaux (et neuromédiateurs) interconnectés (en rouge). 5-HT : sérotonine ; ACh : acétylcholine ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; Hct : hypocrétine ; Hist : histamine ; H. Lat : hypothalamus latéral ; LC : locus cœruleus ; N Basal : noyau basal de Meynert ; NaD : noradrénaline ; TMN : noyaux du tubercule mamillaire ; vPAG : substance grise péri-aqueduquale. Les noyaux LDT (tegmentum latérodorsal) et PPT (tegmentum pédonculopontin) constituent une voie indépendante, cholinergique, d'activation du cortex via un relais thalamique intralaminaire. Celle-ci « éveille » le cerveau en sommeil paradoxal.

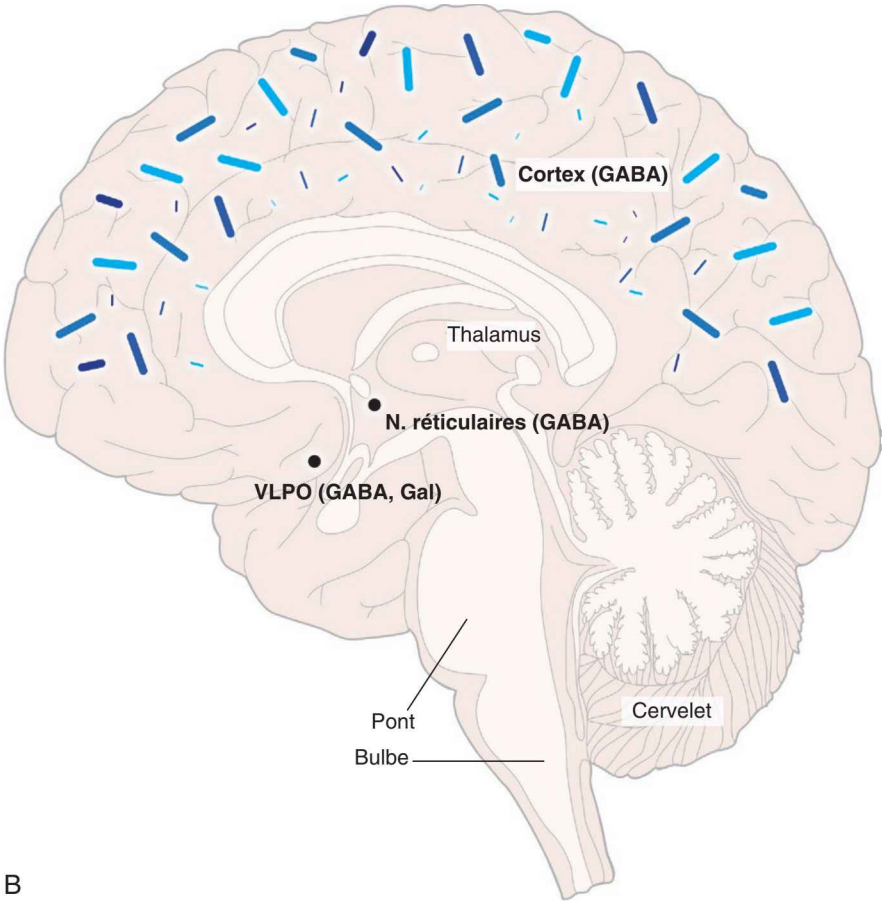


Figure 23.5 Suite. B. Le sommeil lent est initié d'abord par le blocage des systèmes d'éveil, grâce aux neurones GABA de l'hypothalamus antérieur du VLPO (noyau ventriculolatéral préoptique). Puis, les noyaux réticulaires GABA du thalamus basculent l'activité des neurones thalamocorticaux d'un mode de transmission continue à un mode discontinu, ce qui déconnecte le cerveau des informations de l'environnement. Les ondes lentes naissent en un point du cortex et gagnent peu à peu l'ensemble de celui-ci via des courants locaux GABA. N. : noyaux.

Si la veille se prolonge trop, les neurones à adénosine (inhibés par la prise de caféine) induisent le besoin de plus en plus intense de dormir dans des régions du cerveau où les neurones passent dans un mode moins réactif. Ce « sommeil local » peut se traduire par des décrochages ou des non-réponses lors de stimulations, bien que les yeux soient encore ouverts.

Le sommeil lent commence par l'inhibition progressive des systèmes d'éveil par des neurones de l'hypothalamus antérieur, puis il est entretenu par des neurones thalamocorticaux issus des noyaux réticulaires GABA du thalamus, mis en jeu quand les neurones d'éveil se polarisent (figure 23.5). Puis, sous cette influence thalamique, les neurones corticaux basculent, via des courants GABA de proche en proche, dans un mode de fonctionnement *on/off* rythmique, qui se traduit sur l'EEG par l'apparition d'ondes lentes, synchronisées. Celles-ci sont plus intenses dans les régions du cerveau qui ont été plus sollicitées en journée. La présence d'ondes lentes et de fuseaux de sommeil traduit un travail cérébral en cours : récupération dans certaines régions et transfert des informations (mémorielles, émotionnelles).

Le sommeil paradoxal se caractérise par l'inhibition du sommeil lent et de la veille (inhibition de toutes les voies mono-aminergiques, sauf la dopamine) et l'activation du noyau subcœruleus (en dessous du locus cœruleus nora-

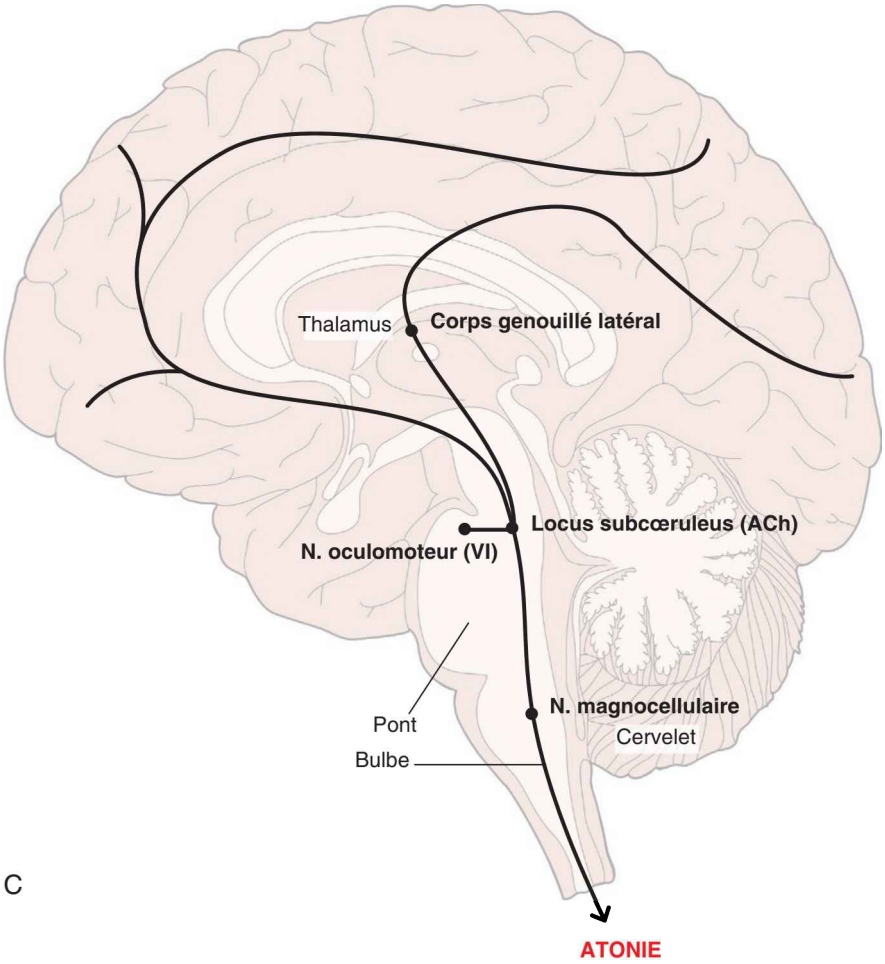


Figure 23.5 Suite. C. Le sommeil paradoxal naît dans le locus subcœruleus, qui est cholinoceptif. De ce noyau sont issus des neurones descendant (via un relais dans le noyau magnocellulaire, qui bloque les motoneurones spinaux avec le GABA et la glycine) qui sont à l'origine de l'atonie posturale propre à ce stade. Des neurones issus du locus subcœruleus stimulent le noyau oculomoteur (VIe paire de nerfs crâniens) à l'origine des mouvements oculaires rapides, et d'autres montent – via le PPT et le LDT mentionnés en A – activer de façon tonique le cortex (désynchronisation EEG). Une voie issue du pont, relayée dans les corps genouillés latéraux du thalamus, stimule périodiquement et de façon phasique les cortex sensoriels, en particuliers visuels (images du rêve ?). ACh : acétylcholine. N. : noyau. *Source : figure originale des auteures, avec l'aide de Cléa Arnulf, illustratrice.*

drénergique). Celle-ci engendre une désynchronisation cérébrale médiée par les neurones cholinergiques du noyau pédonculopontin et relayée par les noyaux intralaminaires du thalamus (l'EEG devient alors plus rapide, proche de l'éveil ou du N1), une stimulation de la voie ponto-géniculo-occipitale (et corticale, à l'origine d'activations plus marquées dans les régions visuelles, auditives et amygdaliennes) et une stimulation des neurones du VI (à l'origine des mouvements oculaires rapides). Ces stimulations contrastent avec l'inhibition active des motoneurones spinaux, par une voie descendante issue du locus subcœruleus, qui fait relais au niveau des noyaux magnocellaires du bulbe, dont les neurones (qui contiennent de la glycine et du GABA) inhibent finalement les motoneurones dans la corne antérieure. Ceux-ci provoquent l'atonie musculaire du sommeil paradoxal.

Tableau 23.2 **Fonctions du sommeil.**

	Mécanisme	Effet	Conséquence si privation de sommeil
Périphérie			
Métabolisme	La sécrétion d'hormone de croissance a lieu exclusivement en N3	Croissance osseuse et musculaire Lipolyse	Cassure de la croissance chez l'enfant
	Leptine augmentée Ghreline réduite	Jeûne nocturne Lipolyse	Prise de poids
		Synthèse de glycogène	Prédiabète
Système cardiovasculaire	Activité rénine-angiotensine augmentée en sommeil lent	Réduction nocturne de la pression artérielle	Hypertension Risque accru d'AVC/infarctus
Système immun	Vigilance anticellules cancéreuses	Élimination des cellules NK, sécrétion d'anticorps	Risque de cancer accru
Système nerveux central			
Nettoyage	Ouverture de +60 % des canaux glymphatiques cérébraux	Élimination des débris de protéines, donc la amyloïde	Risque accru de maladie d'Alzheimer
Stabilité émotionnelle et psychique	Dialogue entre l'amygdale et le cerveau préfrontal	Désensibilisation émotionnelle	Risque accru de dépression Irritabilité
Consolidation mnésique	Dialogue hippocampocortical, réexécution ?	La trace mnésique est améliorée et change de qualité	Perte des acquisitions récentes
Créativité	Associations inhabituelles et forte imagination, en sommeil paradoxal ?	Des solutions originales sont trouvées après avoir dormi	Moins d'originalité
Simulation de la menace	Rêves désagréables joués sans conséquence	Entraînement à faire face à des conflits ou des dangers	Moindre capacité de réagir adéquatement en cas de danger
Cognition sociale	Interactions sociales nombreuses en rêve, capacité de se mettre à la place des autres en rêve	Empathie, meilleure socialisation	Difficulté à reconnaître les émotions d'autrui

Fonctions du sommeil

Les fonctions du sommeil sont nombreuses, parfois certaines et parfois encore suspectées, et s'associent aux conséquences de l'immobilité musculaire et de la réduction des interactions avec l'environnement. On approche souvent les fonctions du sommeil en miroir par l'effet de la privation de sommeil. La privation totale de sommeil conduit à la mort chez le rat en une quinzaine de jours. Le sommeil a des aspects constructifs, mais aussi des fonctions d'élimination. Ses fonctions sont résumées dans le tableau 23.2.

Conclusion

Le sommeil est une activité vitale, qui reste adaptable selon la génétique de chacun et son environnement. Sa privation aiguë totale (nuit blanche) ou chronique partielle aboutit à de nombreux troubles cognitifs dysexécutifs, attentionnels, de mémoire, à une irritabilité, des accidents de voiture, mais aussi à une prise de poids et un prédiabète. Toutes les fonctions du sommeil ne sont pas encore identifiées, mais il paraît essentiel pour une bonne santé que chacun préserve son sommeil.

Partie 6

Fonctions supérieures

PLAN DE LA PARTIE

24 Neurophysiologie de la conscience. 261
25 Le langage 267
26 La mémoire 271
27 Les émotions 279

This page intentionally left blank

Chapitre 24

Neurophysiologie de la conscience

Lionel Naccache

PLAN DU CHAPITRE

Introduction 261
Neurophysiologie de l'état conscient 261
Neurophysiologie de l'accès conscient 263
Applications cliniques 265
Conclusion 265

Introduction

L'étude scientifique de la conscience requiert de formuler une définition claire des termes employés, du fait de la polysémie du mot « conscience », et de la variété des conceptions philosophiques ou psychologiques qui lui sont associées. Nous utiliserons la définition fondée sur le néologisme de « rapportabilité » : est conscient un individu capable de se rapporter en première personne un contenu mental. Par exemple, lorsqu'un individu est capable de se rapporter subjectivement la présence d'un stimulus visuel (« Je vois X »), on définira cet individu comme conscient. Cette définition peut être utilisée pour sonder n'importe quel contenu mental conscient, au-delà de la seule perception (par exemple « Je me souviens de X ; j'éprouve un sentiment Y ; je suis en train de faire Z, etc. »). Il est important de ne pas confondre ce rapport subjectif interne avec le comportement qui consiste à communiquer ce rapport à un observateur extérieur. Ainsi, un patient paralysé en *locked-in syndrome* éveillé est conscient, mais il ne peut communiquer ses rapports subjectifs à un observateur du fait de son handicap moteur extrême (un code peut être utilisé via les mouvements oculaires qui sont épargnés). On notera également que le rapport subjectif n'est pas nécessairement verbal, et qu'il peut être sondé en l'absence de langage (par exemple chez des patients aphasiques sévères ; chez des primates non humains). Cette définition réflexive de la conscience introduit également l'idée selon laquelle un individu conscient est toujours conscient de quelque chose. Un courant philosophique nommé la phénoménologie (Brentano et Husserl notamment) a qualifié cette propriété de la conscience par le terme d'intentionnalité.

Fort de cette définition de la conscience par la rapportabilité, deux questions principales se posent :

- question relative à l'état conscient : quelles sont les conditions neurophysiologiques de l'état de conscience, c'est-à-dire de la capacité intransitive de se rapporter une représentation mentale, quel que soit le contenu de cette représentation ?
- question relative à la prise de conscience : quelles sont les conditions neurophysiologiques de l'accès conscient ou de la prise de conscience ? Soit un individu conscient, comment accède-t-il à un contenu mental particulier plutôt qu'à un autre ?

Nous allons les aborder successivement.

Neurophysiologie de l'état conscient

Un cortex éveillé

Une première condition nécessaire, mais non suffisante, à l'état conscient est la vigilance ou l'éveil. Depuis les travaux historiques de Moruzzi et Magoun initiés dès la fin des années 1940, on sait que la régulation de l'éveil repose sur la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA) située dans le tronc cérébral et notamment dans la partie postérieure de la protubérance. La FRAA projette vers le cortex à la fois via un relais thalamique (noyau intralaminaire du thalamus) et via une voie empruntant les noyaux du cerveau basal antérieur tel que le noyau basal de Meynert (figure 24.1). La FRAA utilise plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine, et il est possible de décrire son fonctionnement à l'aide du concept bernardien d'homéostasie. Damasio et Parvizi ont ainsi proposé le scénario mécanistique suivant : au niveau de la FRAA convergent de nombreuses informations intéroceptives et de stimulations sensorielles (notamment auditives, somesthésiques et nociceptives). La FRAA intègre donc en temps réel la carte interne de l'organisme et les éventuelles menaces de l'environnement. Dès lors qu'un déséquilibre de l'état interne (par exemple augmentation de la pression partielle en

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

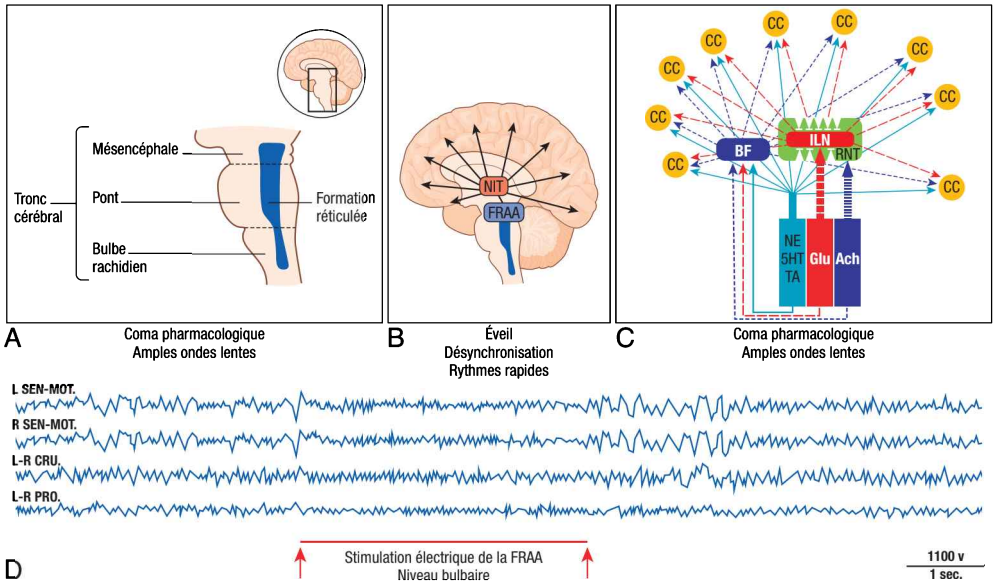


Figure 24.1 Le circuit de l'éveil cortical. A–C. La formation réticulée activatrice ascendante (FRAA) projette vers le cortex à la fois via un relais thalamique (noyau intralaminaire du thalamus [NIT]) et via une voie empruntant les noyaux du cerveau basal antérieur tel que le noyau basal de Meynert. **D.** En préparation dite d'« encéphale isolé » du chat, Moruzzi et Magoun ont montré que l'anesthésie induite par le chloralosane était abolie par la stimulation électrique de la FRAA dans le tronc cérébral. L'EEG et le comportement de l'animal basculent brutalement vers un état d'éveil. L'arrêt de la stimulation entraîne un retour vers l'état d'anesthésie, et la section de la partie supérieure du tronc cérébral abolit l'effet de la stimulation électrique sur l'éveil cortical. *Source : fig. A–C d'après Parvizi & Damasio, Cognition 2001 ; fig. D d'après Moruzzi & Magoun, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949.*

CO_2 dans le sang artériel) ou une menace potentielle (par exemple stimulus auditif intense et soudain) est identifié au sein de la FRAA, cette dernière augmenterait le niveau d'éveil cortical afin de solliciter une réponse comportementale stratégique, qui se distingue des réponses réflexes médullaires ou du tronc cérébral. Le syndrome d'apnée du sommeil est une pathologie qui illustre ce schéma homéostasique : lorsque la ventilation réflexe du tronc cérébral ne suffit pas à compenser les perturbations du milieu interne consécutive à une apnée (par exemple hypercapnie), la FRAA augmente le niveau d'éveil cortical, ce qui permet au patient de s'éveiller et de ventiler de manière volontaire et stratégique (inspiration volontaire en provenance des régions corticales prémotrices), avant de se rendormir une fois disparue la perturbation du milieu interne. Dans cet exemple, la répétition du même scénario plusieurs centaines de fois en quelques heures est évidemment pathologique (syndrome d'apnée du sommeil).

On pourrait s'interroger à la recherche de contre-exemples : les rêves répondent aux critères d'une expérience consciente. Le rêveur se rapporte subjectivement des perceptions, des actions et des émotions, et il peut souvent ensuite se les remémorer de manière plus ou moins précise. Pourtant, le rêve survient durant le sommeil, et pourrait ainsi sembler illustrer une violation de ce principe selon lequel il faut être éveillé pour être conscient. En réalité, la grande découverte de l'équipe de Michel Jouvet à Lyon, dès les années 1960, fut précisément de confirmer la validité de ce premier principe en démontrant que la majorité des rêves surviennent durant une période du sommeil où le cortex est éveillé par la FRAA à un niveau quasi comparable à celui de l'état de veille consciente ; d'où le nom de « sommeil paradoxal ». Vu de l'extérieur, le sujet semble profondément endormi alors que son cerveau est dans un état d'éveil très important, mais paralysé (atonie musculaire préservant les mouvements oculaires) et dans un état de moindre lucidité (exception : le rêve lucide). Les travaux les plus récents montrent que des rêves plus élémentaires et plus fugaces peuvent survenir également en dehors du sommeil paradoxal, mais qu'ils surviennent alors dans des périodes de transition entre sommeil lent profond et sommeil paradoxal.

Autrement dit, l'ensemble de ces éléments confirment le principe énoncé : sans éveil, point de conscience. C'est ce qui est observé en physiopathologie dans l'anesthésie générale et dans le coma, qui correspondent à des états de non-conscience consécutifs à l'abolition de la vigilance.

Une conversation corticale à longue distance, cohérente, complexe et différenciée

Si l'éveil est une condition nécessaire à l'état conscient, elle n'est cependant pas suffisante. Il existe en effet plusieurs états cliniques durant lesquels les patients sont éveillés, mais non conscients. Les deux principaux tableaux cliniques correspondant à cette situation sont respectivement l'état dit végétatif, et certaines crises d'épilepsie (par exemple absences ou crises partielles complexes). Dans ces deux situations, un

patient est éveillé (périodes avec yeux maintenus ouverts spontanément sans besoin de stimulation extérieur), mais rien dans son comportement ne suggère une conscience de son état ou de l'environnement.

L'exploration de ces états d'éveil sans conscience a permis d'identifier les grands résultats suivants :

- l'état de conscience requiert, outre la préservation anatomique et fonctionnelle de la FRAA et donc de certaines régions thalamiques, une masse critique de régions néocorticales préservées. Ces régions correspondent à des régions associatives de haut niveau, et prédominent dans les cortex pariétaux et préfrontaux ;
- l'état conscient ne repose sur aucune de ces régions considérées isolément, mais sur un mode de fonctionnement entre elles ;
- à chaque fois qu'un individu est conscient, on observe une neurophysiologie spécifique : les régions néocorticales distantes présentent une connectivité fonctionnelle importante à longue distance (dans les bandes alpha et thêta du signal EEG), une complexité des signaux neuronaux et une différenciation préservée entre les différents processeurs corticaux ainsi mis en relation (figure 24.2).

Ainsi, l'état végétatif semble correspondre à un état inconscient du fait d'une absence de connectivité fonctionnelle suffisante entre ces régions. Ce défaut provient le plus souvent d'une destruction d'un nombre trop élevé de régions corticales dans les deux hémisphères, ou d'une destruction massive des voies de substance blanche qui connectent anatomiquement ces régions corticales.

À l'inverse, la perte de conscience durant une crise d'épilepsie semble être expliquée par un excès de connectivité fonctionnelle entre ces régions. Cet excès de connectivité fonctionnelle s'accompagne alors d'une chute massive de la complexité des signaux neuronaux, et d'une dédifférenciation fonctionnelle entre ces régions : à l'extrême, l'ensemble de ce réseau néocortical est hypersynchronisé et oscille à l'unisson sur un signal appauvri. C'est ce que l'on enregistre avec un EEG de scalp lors des crises d'épilepsie accompagnées d'une perte de conscience.

Neurophysiologie de l'accès conscient

Quand on enregistre l'activité cérébrale d'un sujet éveillé et conscient lorsqu'un stimulus visuel ou auditif lui est présenté, on observe la succession de deux étapes de traitement cérébral dont la première correspond à un traitement

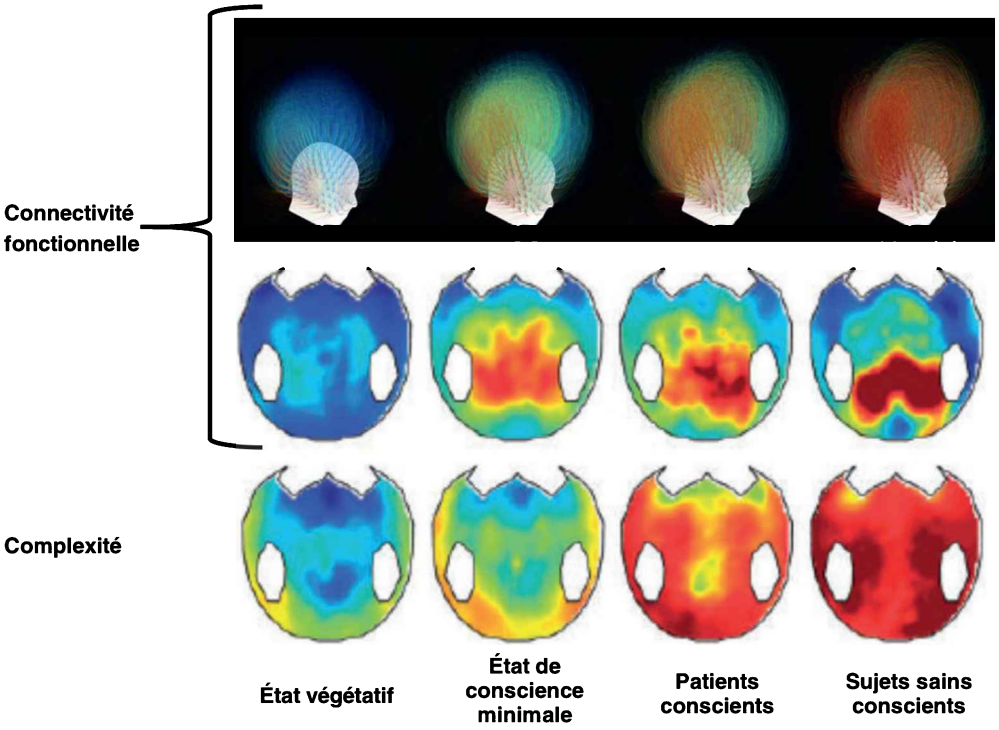


Figure 24.2 Signatures cérébrales de l'état conscient. À l'état de veille consciente (deux colonnes de droite, échelles non visualisées), les régions corticales associatives sont engagées dans une activité caractérisée par une importante connectivité fonctionnelle à longue distance (deux lignes supérieures : mesures de connectivité fonctionnelle dans la bande thêta-alpha de l'EEG), et par une complexité élevée des activités corticales (ligne inférieure : cartes d'interpolation de la complexité de Kolmogorov mesurée sur les signaux EEG, échelle non visualisée). Cette conversation complexe et différenciée qui opère à longue distance est atténuée dans l'état de conscience minimale et semble absente dans les états de veille sans conscience, tels que dans l'état végétatif. Les régions pariétales internes (dont le cortex cingulaire postérieur et le précunéus) semblent être le « *hub* » principal de connectivité à longue distance (ligne du milieu : cartes d'interpolation de la connectivité fonctionnelle moyenne de chaque électrode avec toutes les autres). *À partir de Reprinted from Curr Biol, vol 23, King JR, Sitt JD, Faugeras F et al., Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients, pp. 1914–19, © 2013, with permission from Elsevier ; et de Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. Brain 2014, vol 137, issue 8, pp. 2258–70, by permission of Oxford University Press.*

inconscient, tandis que la deuxième semble spécifique de la prise de conscience. L'utilisation de techniques de présentation visuelle ou auditive subliminale permet en effet de délivrer un même stimulus soit dans des conditions de perception consciente, soit dans des conditions de perception inconsciente. Nous prendrons ici l'exemple de la vision. La première étape de traitement cortical d'un mot écrit débute dans le cortex visuel primaire vers 70 ms, puis l'on observe une propagation balistique d'activation cérébrale vers les régions visuelles de la voie occipito-temporale durant les 150 à 200 ms suivantes. Une succession de régions s'activent ainsi de l'arrière vers l'avant, et notamment une région fondamentale pour la lecture (l'aire de la forme visuelle des mots dans le gyrus fusiforme gauche, vers 150 à 200 ms). Cette première vague postéro-antérieure correspond à un premier temps de traitement cortical inconscient, et peut atteindre des niveaux de représentation riches : morphologie du mot, phonologie, accès lexical voire traitement d'attributs sémantiques du mot écrit. Ce premier temps inconscient de la perception ne s'accompagne pas de connectivité fonctionnelle notable entre des régions corticales distantes.

Puis, vers 300 ms, on observe, sur un mode tout ou rien, l'apparition d'une deuxième vague d'activité cérébrale qui est caractérisée par : 1) la réactivation de régions perceptives, 2) la co-activation de ces régions avec un vaste réseau frontopariétal, 3) la connectivité à longue distance entre les régions sensorielles perceptives concernées et le réseau frontopariétal (figure 24.3). Ces différentes propriétés se mesurent à l'aide de techniques de neuro-imagerie fonctionnelle, et notamment par une variation du potentiel électrique d'origine corticale que l'on peut enregistrer au lit du malade à l'aide de l'EEG durant une stimulation visuelle ou auditive (il s'agit de l'onde appelée P3b, qui survient vers 300 ms après le début du stimulus, et qui est maximale au-dessus des régions pariétales mésiales). Ce deuxième temps de la perception n'est observé que lorsque les sujets prennent conscience du stimulus visuel.

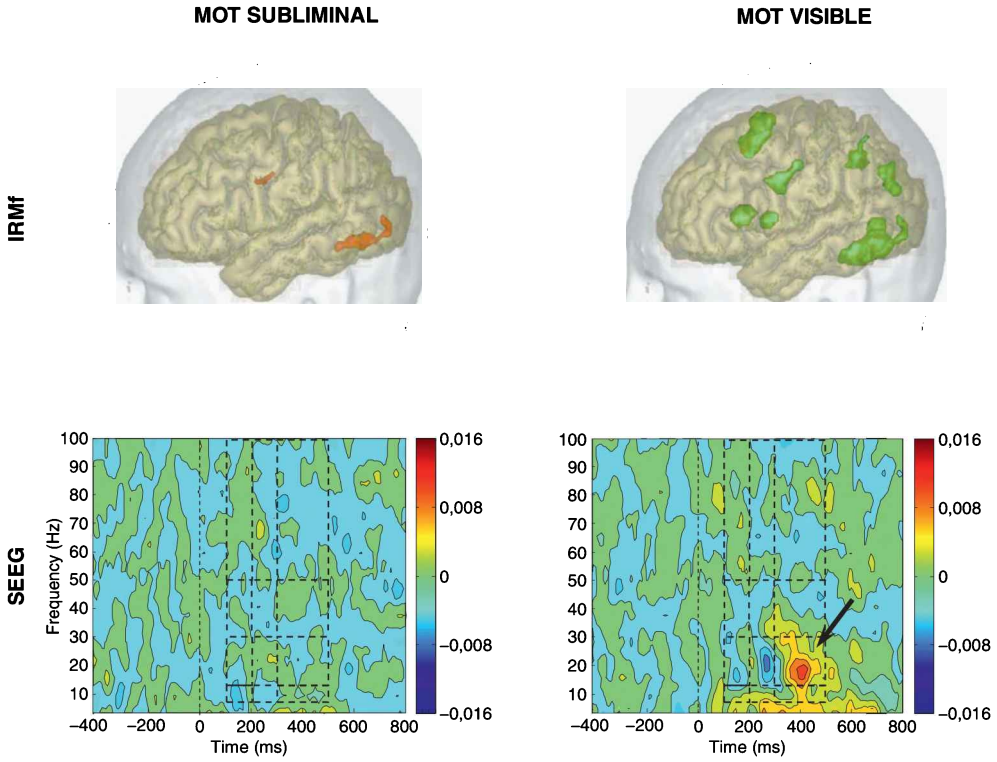


Figure 24.3 Signatures cérébrales de la prise de conscience d'un stimulus visuel. En haut : la perception inconsciente d'un mot écrit présenté de manière subliminale entraîne des activations cérébrales, détectable en IRM fonctionnelle, et essentiellement confinées aux régions corticales visuelles (zone rouge). Par contraste, la lecture consciente s'accompagne d'une co-activation de ces mêmes régions et d'un vaste réseau frontopariétal (zones vertes). En bas : l'analyse temporelle fine de ces deux conditions expérimentales à l'aide de l'EEG, de la magnéto-encéphalographie, ou ici de la stéréo-EEG (SEEG) à l'aide d'électrodes intracérébrales implantées chez des patients épileptiques à visée préchirurgicale révèle un scénario en deux temps : durant les 200 premières millisecondes, la même vague d'activation est enregistrée dans les deux conditions, ce qui signifie qu'il s'agit d'un temps inconscient de la perception visuelle. Dès 300 millièmes de secondes, la condition de « mots visibles » s'accompagne d'une réactivation des régions visuelles et d'une activation des régions clés de l'espace de travail global. Le graphe temps-fréquence révèle que vers 300 à 400 ms après l'apparition du mot à l'écran, une augmentation massive et soudaine de connectivité fonctionnelle (mesurée ici par la cohérence de phase) entre électrodes distantes survient exclusivement pour la condition de lecture consciente. Cette connectivité fonctionnelle est observée dans les bandes de fréquence alpha-beta du signal EEG. Ce second temps est absent dans la condition subliminale, et semble signer l'événement psychologique défini par la prise de conscience subjective du mot : « J'ai vu le mot X ». *Source : Reprinted by permission from Nature Publishing Group : Nat Neurosci 4(7) : 752-8, Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming, Dehaene S, Naccache L, Cohen L, et al., © 2001 ; et Gaillard R, Dehaene S, Adam C, Clémenceau S, Hasboun D, et al. (2009) Converging Intracranial Markers of Conscious Access. PLOS Biology 7(3) : e1000061.* https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000061

La prise de conscience d'une représentation perceptive, située initialement dans un réseau localisé, semble ainsi correspondre à la mise à disposition de cette représentation à un espace de travail neuronal global composé de régions impliquées dans les fonctions cognitives les plus variées (mémoire épisodique, contrôle exécutif, métacognition, introspection, sens critique, langage, évaluation émotionnelle et motivationnelle, etc.). Ce scénario de la prise de conscience est notamment proposé par la théorie de l'espace de travail global développé par Baars, Dehaene, Changeux et Naccache.

Applications cliniques

Cette physiologie de la conscience ouvre la voie à des applications cliniques notables.

Le diagnostic de l'état de conscience de malades non communicants peut mettre à contribution ces résultats, en complément de l'évaluation clinique et comportementale spécialisée qui permet déjà d'identifier un niveau d'éveil (par exemple ouverture des yeux), la préservation de réponses réflexes issues du tronc cérébral, et surtout la détection de comportements complexes qui impliquent des réseaux corticaux (par exemple poursuite visuelle d'un miroir).

On peut ainsi utiliser la neuro-imagerie fonctionnelle (par exemple EEG ou IRMf) pour rechercher les signatures d'état de conscience décrites plus haut. On peut également présenter des stimuli aux patients et détecter si leur cerveau répond à ces stimulations, et surtout si cette réponse se limite au premier temps inconscient de la perception, ou si elle intègre les corrélats de la prise de conscience. Enfin, il est possible de délivrer des instructions aux patients (bougez la main gauche ; imaginez que vous vous promenez dans votre appartement ; etc.) tout en recherchant les corrélats cérébraux de l'exécution de ces consignes.

Au-delà d'une amélioration du diagnostic de la conscience, ces résultats ouvrent également la voie à des interventions causales : si la connectivité fonctionnelle entre régions corticales associatives distantes est une condition nécessaire de la conscience, alors la stimulation électrique ou chimique de ce facteur devrait améliorer l'état de conscience des malades concernés. Une large gamme de telles interventions à visée thérapeutique sont aujourd'hui conduites, depuis les plus invasives (par exemple stimulation électrique du noyau intralaminaire du thalamus par des électrodes profondes) jusqu'aux moins invasives (par exemple stimulation corticale par application d'un courant électrique sur le scalp), en passant par des méthodes intermédiaires (par exemple stimulation de la FRAA par stimulation électrique du nerf vague par un dispositif implanté chirurgicalement), sans oublier les interventions pharmacologiques.

Conclusion

La physiologie de la conscience a considérablement progressé depuis le milieu du XXe siècle, à travers la combinaison féconde de la neurophysiologie avec la psychologie expérimentale et la neurologie. Les connaissances ainsi produites sont riches de conséquences théoriques de potentialités médicales. On notera aussi que l'étude des malades a déjà permis de réaliser des découvertes fondamentales concernant la physiologie de la conscience, et pas uniquement la physiopathologie de leurs états cliniques. Cet aller-retour entre sujet sain et patient neurologique ou psychiatrique est omniprésent dans la physiologie du fonctionnement mental. Enfin, les connaissances exposées dans ce chapitre montrent surtout que la science de la conscience n'en est qu'à son commencement.

This page intentionally left blank

Chapitre 25

Le langage

Yulia Worbe (révision du texte d'Alain Sebille)

PLAN DU CHAPITRE

Découverte des aires du langage dans le cerveau 267
Les différents types d'aphasie 268
Les voies dorsale et ventrale du langage 269
Hémisphères cérébraux et langage 269
Le cerveau bilingue 270

Le langage permet l'expression de la pensée grâce à la parole, l'écriture ou des signes. Contrastant avec les systèmes de la communication animale qui comportent un nombre limité d'expressions, le langage humain est un système ouvert et productif permettant de créer un nombre infini de mots et de phrases.

Découverte des aires du langage dans le cerveau

Cette découverte, qui remonte à la seconde moitié du XIXe siècle, est due à la méthode anatomoclinique qui consiste à consigner les troubles neurologiques présentés par un patient puis, à son décès, à rechercher les lésions cérébrales considérées comme étant la cause des troubles observés du vivant du patient.

En étudiant le cas de patients avec des troubles du langage, le médecin français Jean-Baptiste Bouillaud propose en 1825 de localiser les mécanismes de la parole dans les lobes frontaux. Mais c'est seulement 40 ans plus tard que cette idée fait son chemin, lorsqu'en 1865 un autre médecin français, Pierre-Paul Broca, publie un article décrivant 8 cas de troubles du langage consécutifs à des lésions du lobe frontal de l'hémisphère gauche, dans la région proche de l'aire préfrontale motrice. Ultérieurement, d'autres cas semblables ont été observés et jamais des lésions de l'hémisphère droit n'ont été mises en cause. C'est pourquoi Broca suggère que l'expression du langage est contrôlée par un seul hémisphère et toujours le gauche. On l'appelle l'hémisphère dominant pour le langage et on appelle la région de cet hémisphère décrite par Broca « *aire de Broca* ». Cette découverte a été majeure dans la mesure où il s'agissait de la mise en évidence d'une localisation anatomique en relation avec une fonction cérébrale. Treize ans plus tard, le neurologue allemand Carl Wernicke a décrit une altération de la compréhension de la parole chez des patients présentant des lésions de la face supérieure du lobe temporal, entre le cortex auditif et le gyrus angulaire de l'hémisphère gauche. On lui a donné le nom d'*aire de Wernicke*. En fait, les limites de cette aire varient d'un sujet à l'autre.

Les observations obtenues par la méthode anatomoclinique ont été confirmées par une technique invasive développée dans les années 1970 et connue sous le nom de test de Wada, utilisé pour identifier l'hémisphère dominant pour la parole, avant le développement des méthodes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Cette méthode consiste à injecter un barbiturique à action rapide dans une des carotides. Le produit est transporté par le flux sanguin dans l'hémisphère situé du même côté que l'injection. Son effet est d'apparition rapide et de courte durée. Du côté opposé à celui de l'injection, apparaît une paralysie musculaire et les sensations somatiques disparaissent. Si l'injection est pratiquée dans l'hémisphère dominant pour la parole, le patient est totalement incapable de parler. Si l'injection est réalisée dans l'autre hémisphère, le sujet peut répondre pendant le test. Il est ainsi apparu que 96 % des droitiers et 70 % des gauchers ont l'hémisphère gauche dominant pour la parole. Chez les gauchers, 15 % ont l'hémisphère droit dominant et 15 % présentent une dominance bilatérale.

Le langage met en jeu différentes fonctions cérébrales telles que l'audition (on parle dans ce cas-là de langage auditif) ou la vision des mots (langage visuel), leur compréhension, l'élaboration d'une réponse, l'organisation de l'activité motrice de la langue, des lèvres et du larynx pour délivrer une réponse. Il s'agit de plus d'une activité cérébrale qui utilise au niveau cortical les mots, leur syntaxe, et la grammaire propres à chaque langage. Ainsi, la modification d'activité de ces zones peut aussi modifier le processus du langage.

Ainsi, par exemple, au cours de la chirurgie de l'épilepsie, la stimulation électrique des zones motrices du cortex correspondant bilatéralement à la bouche entraîne un arrêt de la parole en contractant les muscles concernés. Les mêmes stimulations peuvent parfois générer des vocalises.

Dans l'hémisphère gauche, la stimulation de l'aire de Broca mais aussi du lobe temporal ou du lobe pariétal près de la scissure sylvienne supprime le langage. Il semble donc que les grandes aires classiques du langage, identifiées par la méthode anatomoclinique, se subdivisent en de nombreuses petites zones aux fonctions actuellement encore mal définies.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les différents types d'aphasie

L'*aphasie* désigne la perte partielle ou complète de l'utilisation du langage sans altération des facultés cognitives, ni perte de l'aptitude à mobiliser les muscles utilisés pour articuler les mots. L'existence de plusieurs types d'aphasie est suggérée par les différences entre les modalités des troubles de la parole en relation avec les sites des lésions qui les ont fait apparaître (tableau 25.1).

Aphasie de Broca

Le syndrome connu sous le nom d'aphasie de Broca est qualifié de moteur car le patient présentant ce syndrome a des difficultés à parler, bien qu'il comprenne le langage écrit ou parlé. Le patient ne peut pas trouver les bons mots, s'arrête souvent pour les trouver. Cette difficulté à trouver le mot juste s'appelle *anomie*. L'aphasique de Broca peut dire sans hésitation un certain nombre de choses courantes mais dans un discours de style télégraphique. Les mots qui ont une fonction (articles, pronoms, conjonctions) sont oubliés. Le discours devient ainsi un jargon. L'absence de grammaire de ce discours s'appelle *agrammatisme*. Dans les cas où un mot est employé pour un autre, on parle d'*erreurs paraphasiques*. Les *difficultés à articuler le langage* sont un des aspects les plus évidents des aphasies de Broca. C'est pourquoi on estime cette aphasie comme un trouble moteur de la fonction du langage. Comme l'aire de Broca se situe à proximité du cortex moteur qui contrôle la bouche, les lèvres et le larynx, il a été suggéré que l'aire lésée dans les aphasies de Broca contient des informations apprises pour en contrôler les fins mouvements destinés à articuler un mot. On peut aussi envisager les aphasies de Broca comme une destruction de l'utilisation de la grammaire et suggérer que les aires corticales adjacentes sont impliquées dans la bonne utilisation des différents mots.

Aphasie de Wernicke

Le syndrome observé par Wernicke est très différent de celui de Broca. En effet, dans l'aphasie de Wernicke, le langage devient volubile, fluide mais incompréhensible. Bien que l'utilisation des mots soit normale, les paroles n'ont aucun sens. Dans cette aphasie, il y a beaucoup d'erreurs paraphasiques (très souvent, un mot est employé pour un autre – « salade de mots »). Il existe de plus un grand nombre d'associations d'idées. À cause de ce flot de mots incompréhensibles, il est difficile de savoir ce que l'aphasique de Wernicke comprend de ce qu'il entend ou de ce qu'il a lu. Contrairement à l'aphasique de Broca, il semble bien que l'aphasique de Wernicke ne comprenne pas les questions qu'on lui pose. L'aire de Wernicke étant située à proximité du cortex auditif, il est possible qu'elle joue un rôle important dans la reconnaissance du mot entendu et de son sens. Toutefois, cela ne justifie pas le flot incessant des paroles. Il doit donc exister une relation entre l'aire de Wernicke et le système responsable de l'articulation des mots, qui n'est plus sous son contrôle.

Le modèle de Wernicke pour expliquer les aphasies

Après avoir réalisé un grand nombre d'observations, Wernicke proposa un modèle pouvant expliquer les principales formes d'aphasie (figure 25.1). Les structures cérébrales utilisées pour expliquer le fonctionnement du langage sont l'aire de Broca, l'aire de Wernicke, le faisceau arqué, qui est un ensemble d'axones reliant ces deux régions entre elles, et enfin le gyrus angulaire. Il faut ajouter le cortex sensoriel et le cortex moteur nécessaires à l'audition et à l'émission du langage. Ce modèle fournit d'abord une explication au traitement cérébral des mots entendus. Les sons parviennent à l'oreille qui transmet des influx nerveux au cortex auditif. Ces sons sont codés en mots par l'aire de Wernicke. Les mots sont transmis à l'aire de Broca par le faisceau arqué. Celle-ci va coder les mêmes mots ou d'autres pour les mouvements des muscles de la phonation. Ce codage est transmis au cortex moteur. Dans le cas de la lecture à haute voix d'un texte écrit, les caractères du texte sont codés en influx par la rétine, et l'information gagne le cortex strié et les aires visuelles supérieures. L'information gagne alors l'aire de Wernicke qui transforme le message visuel en mots. L'émission des mots lus suit alors le chemin précédent concernant la phonation. Ce modèle explique de façon simple l'aphasie de Broca où la compréhension des mots est préservée mais leur émission par le cortex moteur est déréglée, et celle de Wernicke où la compréhension des mots est inexistante, tandis que l'aire de Broca peut émettre des mots vides de sens. Dans le cas de lésion du faisceau arqué reliant les deux aires corticales du langage, un autre type d'aphasie dite « *aphasie de conduction* » apparaît, qui se caractérise par des erreurs paraphasiques et des difficultés pour répéter les mots ou les phrases entendues. L'aphasie de conduction est un exemple de *syndrome de déconnexion*, puisque les symptômes ne résultent pas de lésions des zones de Broca ou Wernicke, mais de lésions des connexions entre les deux. Les études d'anatomie comparative entre différentes espèces de primates humains et non humains ont montré que le faisceau arqué est spécifique à l'homme et n'a pas été observé chez d'autres primates.

Tableau 25.1 **Caractéristiques des différents types d'aphasies.**

Type d'aphasie	Expression spontanée du langage	Paraphasies	Compréhension du langage	Répétition	Nomination
Broca	Non fluante	Rares	Non altérée	Altérée	Altérée
Wernicke	Fluante	Fréquentes	Altérée	Altérée	Altérée
Conduction	Fluante	Fréquentes	Non altérée	Altérée	Altérée
Globale	Non fluante	Fréquentes	Altérée	Altérée	Altérée

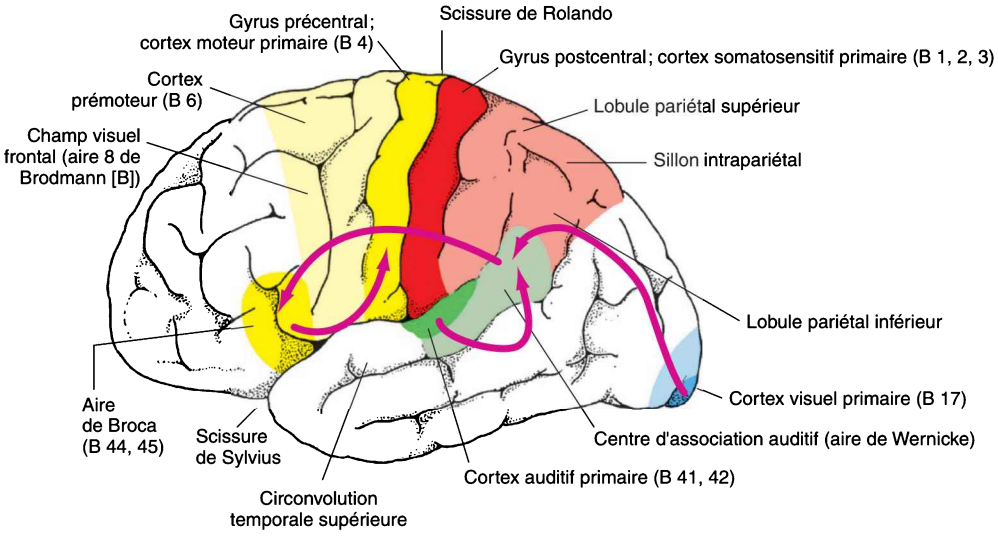


Figure 25.1 Vue latérale de l'hémisphère gauche montrant les transferts d'information des aires optiques primaires ou auditives, lors de la répétition de mots lus ou entendus selon la théorie de Wernicke. Les sons et les images sont codés en mots dans l'aire de Wernicke. Transmis à l'aire de Broca, les mots sont programmés en mouvements de la bouche, de la langue et du larynx et transmis au cortex moteur primaire. *Modifié de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 13.16, p. 133.*

En revanche, la conversion des messages visuels en un équivalent auditif (les mots écrits en sons) ne peut pas être expliquée par ce modèle trop simpliste. D'autres structures anatomiques doivent participer à l'élaboration du langage et moduler cet organigramme trop rigide. Ce modèle garde toutefois une actualité clinique et des tentatives d'ajustements sont en cours, en particulier par l'étude des caractéristiques psychophysiologiques des aphasies chez les personnes bilingues ou sourdes communicant par signes.

Les voies dorsale et ventrale du langage

Nous avons vu que la production de langage demande une intégration entre différentes régions cérébrales. Les études récentes ont permis d'affiner le modèle de Wernicke de la production de langage par l'identification des voies de substance blanche cérébrale connues actuellement sous les noms de voies dorsale et ventrale du langage, lesquelles permettent de relier respectivement le son à l'articulation des mots et le son au sens des mots. Ainsi, schématiquement, la voie dorsale gère le son et l'action, tandis que la voie ventrale gère le son et la signification du langage.

La voie dorsale est constituée du *faisceau arqué* dont le rôle dans la production du langage a été décrit plus haut dans ce chapitre. Une autre partie de la voie dorsale inclut la partie postérieure du gyrus temporal supérieur gauche, le planum temporale et la partie inférieure du gyrus supramarginal gauche. Cette voie est impliquée dans le traitement sublexical de l'information linguistique auditive, par la segmentation des mots en unités phonologiques, qui donne lieu à un traitement en mémoire de travail. Elle est ainsi particulièrement sollicitée par le traitement de mots nouveaux ou peu fréquents. Plus généralement, elle représente un réseau dédié à l'*intégration sensorimotrice auditive* des représentations articulatoires et des représentations phonologiques.

La voie ventrale, connue aussi sous le nom de *faisceau longitudinal médian*, connecte les régions temporales antérieure et postérieure et est étroitement impliquée dans le processus sémantique de *compréhension* du langage. Cette voie ventrale serait organisée en plusieurs routes de traitement parallèles latéralisées de manière différente (impliquant, par exemple, le gyrus temporal moyen postérieur bilatéral et l'antérieur gauche).

Hémisphères cérébraux et langage

Les lésions hémisphériques gauches observées par Broca au cours des aphasies ont mis en évidence une asymétrie fonctionnelle du cerveau. Les anatomistes ont ensuite observé au XIXe siècle que la scissure sylvienne gauche est plus longue et moins profonde que la droite. Vers les années 1960, il a été découvert que le lobe temporal gauche chez l'homme présentait une circonvolution (le planum temporale) beaucoup plus développée qu'à droite. Cette particularité existant chez le fœtus, on a pu suggérer que la prédominance hémisphérique gauche pour le langage et la préhension était un phénomène préexistant à l'acquisition de la parole ou du geste.

Une étape importante pour l'étude du rôle respectif des hémisphères a été marquée par les travaux obtenus chez des patients qui ont subi l'intervention chirurgicale par section du corps calleux pour les épilepsies médicalement intraitables. Le corps calleux est un faisceau d'axones qui relie les deux hémisphères cérébraux et, par conséquence, assure le transfert d'informations entre eux et leur coordination. La section chirurgicale des corps calleux, connue sous le terme de callosotomie, a pour conséquence un fonctionnement indépendant de chacun des hémisphères, responsable d'un syndrome dénommé *split-brain*.

Toute une batterie de tests a été réalisée chez ces patients pour évaluer leur compréhension visuelle et leur habileté gestuelle. Le principe de ces tests est de fournir à chacun

des champs visuels une brève information ne permettant pas de mouvement oculaire, évitant donc une diffusion bilatérale des informations visuelles. La verbalisation des images perçues par le champ visuel droit (qui se projette sur l'hémisphère gauche) est normale, ainsi que la description d'objets placés dans la main droite. En revanche, les mêmes manœuvres réalisées dans le champ visuel gauche ou avec la main gauche n'aboutissent à aucune réponse. L'image n'est pas vue par le patient et il ne peut pas décrire l'objet qu'il tient. Ces tests confirment le rôle prépondérant de l'hémisphère gauche dans le langage.

Cependant, l'hémisphère cérébral droit n'est pas un témoin silencieux du processus de langage. Les études récentes suggèrent que l'hémisphère droit participe au langage à trois niveaux : 1) par la contribution au décodage de l'intonation de la voix (prosodie), comme le ton amical ou sarcastique de la voix ; 2) par l'organisation des associations sémantiques (par exemple le mot « fleur » permet d'accéder aux autres mots de même registre comme la « flore » ou la « botanique ») ; 3) par la construction de la narrativité (ou ligne conductrice de la phrase et de la conversation) et du décodage des métaphores. Ainsi, les lésions de l'hémisphère droit altèrent la subtilité du langage comme les métaphores ou les jeux de mots. L'hémisphère droit est aussi plus impliqué dans le processus du langage des signes par rapport au langage parlé.

Le cerveau bilingue

Comment le cerveau traite-t-il l'information présentée dans différentes langues ? Chez les personnes bilingues, les lésions de l'hémisphère gauche produisent une aphasie comme chez les personnes monolingues. Cependant, on observe chez ces personnes des différences de déficit du langage et d'évolution des symptômes : certains ont une altération seulement dans leur langue natale, certains dans leur deuxième langue et certains dans les deux langues parlées. Comment ces discordances peuvent-elles être expliquées ? Les études en neuro-imagerie chez les personnes bilingues ont apporté une partie de la réponse. Il semble que la manière dont le cerveau va coder la deuxième langue dépende de l'âge de son acquisition : si les deux langues ont été acquises en même temps pendant l'enfance, on parle d'acquisition simultanée ; si une des langues et acquise plus tard dans la vie, on parle d'acquisition séquentielle.

Chez les bilingues simultanés, la lecture dans les deux langues active les mêmes zones du cerveau, tandis que chez les bilingues séquentiels, le même exercice montre une activation de régions supplémentaires qui ne sont pas activées pour la lecture dans la langue natale. Dans ce cas, le cortex prémoteur, le gyrus frontal inférieur et le cortex fusiforme sont activés en plus. Plus l'âge d'acquisition de la deuxième langue est élevé, plus l'activation de ces zones est importante. Cela peut indiquer que l'expression dans une deuxième langue est plus coûteuse chez les bilingues séquentiels car elle demande la mise en marche d'une machinerie cérébrale supplémentaire et, de ce fait, plus susceptible d'être perturbée par des processus lésionnels. Le temps de réponse des performances à une tâche auditive est plus long avec une langue étrangère qu'avec la langue natale.

D'autres études en neuro-imagerie chez les bilingues ont démontré que la lecture d'un mot dans une langue évoque spontanément le même mot dans la deuxième langue, suggérant ainsi l'activation simultanée des systèmes neuronaux pour les deux langues. Pour éviter le conflit entre les deux langues et pour permettre l'expression dans la langue voulue sans interférences, le cerveau des personnes bilingues recrute donc des zones cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif et tout particulièrement les régions du cortex frontal mais aussi les noyaux caudés.

Chapitre 26

La mémoire

Yulia Worbe

PLAN DU CHAPITRE

Mémoire et processus liés à la mémoire 271
Les différentes catégories de la mémoire 271
Structures cérébrales et effet de leur dysfonctionnement sur les processus mnésiques 272
Les mécanismes de la mémorisation 274
L'oubli et ses mécanismes 277

Mémoire et processus liés à la mémoire

La mémoire peut être définie comme l'ensemble des processus anatomofonctionnels qui permettent au cerveau de stocker l'information et de restituer les informations acquises. L'encodage, la consolidation et la restitution sont les trois événements fondamentaux de la mémoire. Ainsi, l'*encodage* se réfère à l'ensemble des mécanismes de la formation de trace mnésique. La *consolidation* se réfère aux différents processus qui permettent de garder l'information en mémoire sur une longue période de la vie. Finalement, la *restitution* est un processus d'extraction de l'information mémorisée.

L'*apprentissage*, défini comme l'ensemble des processus qui permettent au cerveau d'acquérir de nouvelles informations, est un des aspects de la mémorisation. L'*oubli*, ou processus par lequel les informations emmagasinées se perdent avec le temps, fait intégralement partie de la mémoire. Oublier est un mécanisme naturel de sélection qui nous permet de ne retenir que les informations qui nous semblent importantes.

Les différentes catégories de la mémoire

On distingue plusieurs systèmes de mémoire, qui opèrent parfois en parallèle et via différents réseaux neuronaux qui sont cependant interconnectés.

Mémoire à court terme

La mémoire à court terme est la mémoire du « moment présent », caractérisée par la capacité de garder des informations pendant une période de quelques secondes à dizaines de secondes et permettant la reproduction immédiate de l'information. Cette mémoire permet donc de garder des éléments à l'esprit suffisamment longtemps pour mener à bien une tâche, telle que retenir un numéro de téléphone le temps de le noter. La mesure de la mémoire à court terme s'effectue à l'aide de l'empan mnésique, défini comme le nombre d'éléments que le sujet est capable d'apprendre en un seul acte et compris chez le sujet sain entre 5 et 9 (chiffres ou mots).

Une partie de cette mémoire à court terme est la *mémoire de travail*, qui permet de réaliser une opération cognitive avec des informations retenues pendant une courte durée, par exemple raisonner ou calculer. Elle implique donc simultanément des opérations de stockage et de traitement d'information. La mémoire de travail est mesurée par l'empan mnésique inverse (par exemple répétition à l'envers d'une série de chiffres). Elle est organisée de façon modulaire, comportant les modules de traitement des informations verbales, visuelles et spatiales (un calepin visuospatial) et un administrateur central impliqué dans la gestion globale des ressources attentionnelles.

La trace mnésique de la mémoire de travail est de courte durée et ne permet pas le stockage d'information à long terme. Cependant, la répétition permet le transfert de l'information de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme.

Mémoire à long terme

La mémoire à long terme est la mémoire qui permet la rétention d'informations au-delà de 90 secondes ; ses traces mnésiques peuvent toutefois persister pendant des années, voire toute la vie. Elle implique le transfert des informations initialement acquises vers une forme de stockage plus durable, stable et définitive qui constitue l'*engramme*, nom sous lequel on désigne le substrat physique de la mémoire dans les circuits nerveux qui dépend de modifications synaptiques.

Le modèle de la mémoire à long terme proposé par le neuroscientifique Larry Squire présente deux façons qualitativement différentes de stocker ses informations : la mémoire déclarative et la mémoire non déclarative.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

La *mémoire déclarative* est un rappel conscient des informations, qui sont exprimées le plus souvent par le langage, d'où le terme de déclaratif.

Cette mémoire se subdivise en mémoire épisodique et mémoire sémantique. La *mémoire épisodique* est celle des événements autobiographiques et personnels, permettant d'enregistrer les informations dans leur contexte temporel et spatial ; par exemple : « En avril dernier, j'ai fait un voyage à Rome ». La *mémoire sémantique* implique les connaissances générales hors d'un contexte spatiotemporel. C'est une mémoire des idées et des concepts : « Rome est appelée une ville éternelle ».

La *mémoire non déclarative* fait référence aux apprentissages non conscients. Elle est aussi appelée « mémoire implicite » par opposition à la mémoire déclarative souvent appelée « mémoire explicite ». La *mémoire procédurale,* qui consiste en l'apprentissage d'une compétence motrice spécifique, comme la pratique d'un instrument de musique ou d'un sport, ou la conduite automobile, en est un bon exemple. Son but est de faciliter toutes les tâches de la vie quotidienne dont la prise de conscience est inutile, par exemple emprunter le trajet qui mène à son travail.

Il existe une différence importante entre les deux types de mémoire à long terme : les souvenirs de la mémoire déclarative se forment souvent facilement alors que les souvenirs de la mémoire procédurale se forment après un temps d'apprentissage et de nombreuses répétitions, et sont donc moins susceptibles de disparaître. C'est la différence entre se souvenir d'un voyage et apprendre à jouer du violon.

Structures cérébrales et effet de leur dysfonctionnement sur les processus mnésiques

Lobe temporal et structures limbiques

La connaissance du rôle des structures cérébrales dans différents processus mnésiques provient souvent de la description de cas célèbres de patients.

Un de ces cas, Henry Molaison (1926–2008), connu dans la littérature médicale par les initiales H.M., est un Américain atteint depuis l'âge de 7 ans d'épilepsie résistante à tout traitement connu à l'époque et qui a subi à l'âge de 27 ans l'opération d'ablation des lobes temporaux. Ainsi, une grande partie de ses hippocampes, des amygdales et le cortex entorhinal (figure 26.1) ont été chirurgicalement retirés.

Cette opération a eu un effet bénéfique sur les symptômes d'épilepsie. Cependant, H.M. présentait une *amnésie antérograde* (l'incapacité de fixer de nouvelles connaissances) irréversible : sa capacité de transférer ses nouvelles connaissances de sa mémoire à court terme à sa mémoire à long terme avait disparu. Il présentait aussi une *amnésie rétrograde* (l'incapacité de retrouver les souvenirs déjà fixés) modérée, puisqu'il n'arrivait plus à se souvenir de certains éléments de sa vie dans les deux années ayant précédé l'opération, mais se souvenait très bien des événements de son enfance. En revanche, la mémoire à court terme était demeurée intacte ainsi que la mémoire procédurale.

Une autre démonstration expérimentale du rôle des lobes temporaux provient du neurochirurgien canadien Wilder

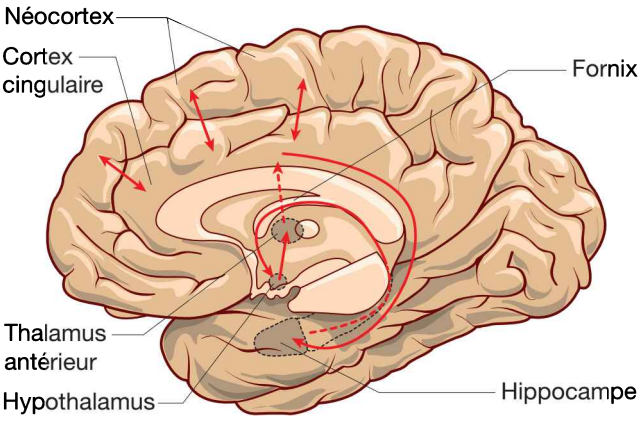


Figure 26.1 Le lobe temporal et les structures limbiques.

Penfield, pionnier de la chirurgie de l'épilepsie. Au cours d'interventions pour le contrôle de l'épilepsie, Penfield a réalisé des stimulations électriques du lobe temporal chez des patients conscients pendant la chirurgie. Ceux-ci étaient capables de décrire des sensations ressemblant à des souvenirs d'expériences passées. Par exemple, la stimulation d'un seul point du lobe temporal faisait entendre au patient une mélodie qu'il avait déjà entendue. La description du souvenir cohérent d'une expérience antérieure était toujours déclenchée par une stimulation des lobes temporaux. De fait, il est bien connu que les crises d'épilepsie temporale peuvent provoquer des comportements et des souvenirs très complexes.

Les lésions et/ou des dysfonctionnements des lobes temporaux perturbent donc gravement les formes explicites d'apprentissage et de mémoire. Elles épargnent les formes d'apprentissage inconscient ou implicite.

Un déficit comparable est observé chez les patients ayant un syndrome de Korsakoff, lié à une intoxication alcoolique chronique avec carence en vitamine B_1. Cette intoxication est responsable de lésions du système limbique, avec des lésions combinées de l'hippocampe et de l'amygdale. Ce syndrome est caractérisé par l'existence d'une amnésie antérograde associée à une amnésie rétrograde. La mémoire à court terme est en revanche intacte.

Ces différentes observations cliniques démontrent l'altération de deux processus différents dans deux formes d'amnésie : d'une part le mécanisme de consolidation qui ne fonctionne plus dans l'amnésie antérograde, d'autre part le mécanisme de rappel qui ne fonctionne plus dans l'amnésie rétrograde.

L'hippocampe et ses connexions

Comme nous l'avons vu plus haut, le lobe temporal et en particulier l'hippocampe jouent un rôle primordial dans la mémoire. La formation hippocampique est composée de l'hippocampe, du gyrus dentatus et de la circonvolution du lobe temporal ou corne d'Ammon dans laquelle on distingue quatre régions : CA1, CA2, CA3, CA4 (figure 26.2) qui contiennent les cellules pyramidales de l'hippocampe. Les informations parvenant à l'hippocampe proviennent du cortex entorhinal et de l'hippocampe controlatéral. Les deux voies de transfert de l'information dans la formation hippocampique sont : les fibres moussues et les collatérales de Schaffer qui font synapse sur les cellules pyramidales de la région CA1.

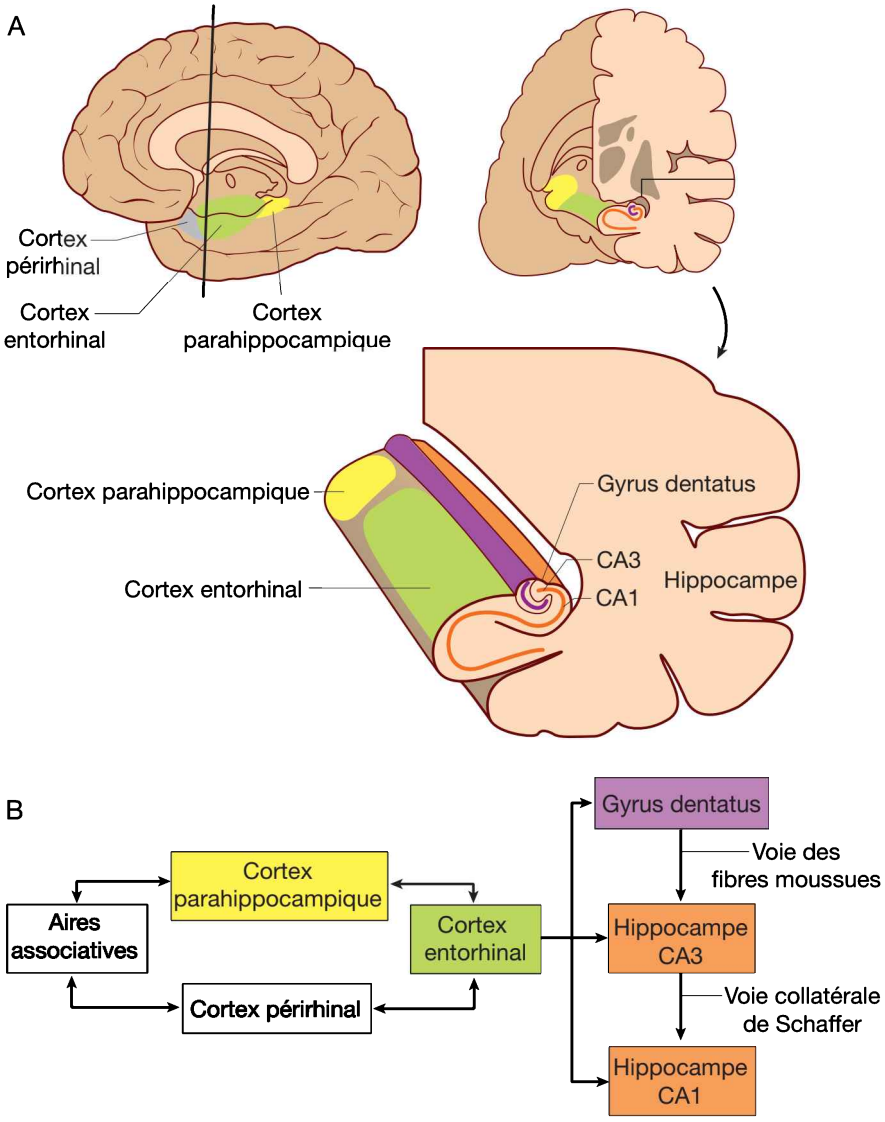


Figure 26.2 Organisation anatomique de l'hippocampe : afférences et efférences. Noter ses connexions avec les aires associatives du néocortex. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier 1991, fig. 62.5.*

Circuit amygdalien – lien entre mémoire et émotions

L'amygdale est une autre structure du système limbique qui reçoit des informations de l'hypothalamus, du tronc cérébral et de l'hippocampe (figure 26.3) et qui joue un rôle primordial dans les émotions négatives telles que la peur (voir chapitre 27).

L'amygdale intervient dans la mémoire par deux mécanismes liés aux émotions. Le premier est l'*induction de la mémoire non déclarative* par le conditionnement classique aversif, proposé par LeDoux en 1998. Dans ce type de conditionnement étudié chez l'animal, un stimulus neutre, appelé stimulus conditionné (signal sonore ou lumineux), est associé à un événement négatif, appelé stimulus non conditionné (choc électrique ou bref souffle d'air dans l'œil). La présentation du stimulus neutre seul entraîne un comportement non orienté d'exploration chez animal. L'association répétée du stimulus neutre à l'événement négatif sera suivie d'une réaction de l'animal au stimulus neutre, même en l'absence de l'événement négatif (par exemple se poser sur une plateforme de sécurité pour éviter le choc électrique ou fermer l'œil pour éviter le souffle d'air). Chez les patients présentant des lésions de l'amygdale, ce conditionnement est aboli ; ces patients n'ont aucune manifestation physiologique, ni réponse comportementale de peur à la vue d'un stimulus conditionné, même s'ils sont capables de se souvenir que ce stimulus est associé à un événement désagréable, équivalent à l'électrochoc dans le modèle animal décrit précédemment.

Le second mécanisme concerne la *mémoire déclarative épisodique* : lorsque les souvenirs sont marqués par l'émotion, l'amygdale entre en jeu pour renforcer la rétention mnésique. À la phase d'encodage, l'événement lié à l'émotion est traité prioritairement par le cerveau. Les travaux de neuro-imagerie

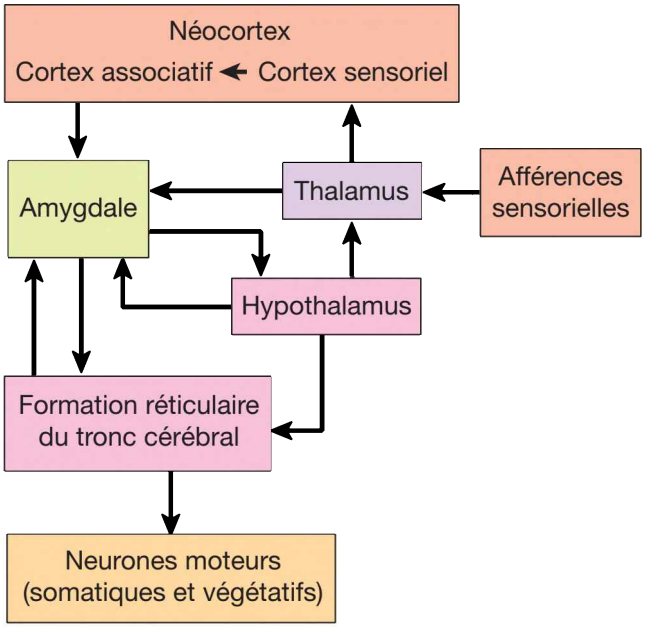


Figure 26.3 Principales connexions de l'amygdale. Noter que l'amygdale constitue un site sur lequel convergent de multiples voies sensorielles. Ses liaisons avec le tronc cérébral permettent la coordination des réponses comportementales associées aux émotions.

ont montré que le niveau d'activation de l'amygdale mesuré après la présentation de scènes générant des émotions négatives permet de prédire la force du rappel de ces scènes : les sujets présentant la plus grande activation amygdalienne disent avoir été plus émus et se souviennent mieux des scènes présentées. À la phase de consolidation, l'amygdale intervient par le biais des hormones du stress : celles-ci activent les récepteurs adrénergiques dans l'amygdale, ce qui en retour amplifie l'effet de ces hormones sur la consolidation des souvenirs dans l'hippocampe. L'atténuation de l'effet des émotions sur la mémoire épisodique par les médicaments bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques chez l'humain a conduit à les utiliser dans le traitement de certains états de stress post-traumatiques. Chez les malades ayant des lésions de l'amygdale, une atténuation de l'effet des émotions sur la mémoire épisodique est aussi observée.

Les mécanismes de la mémorisation

Comment se forment les souvenirs ? Et comment arrivons-nous à les garder parfois de longues années ?

Mécanismes synaptiques de la mémoire déclarative

En 1904, Richard Simon, zoologue et biologiste allemand, a proposé le terme d'*engramme* (ou trace mnésique), défini comme un changement physicochimique durable dans un circuit neuronal résultant de l'activation de sous-populations de neurones par un stimulus et qui peut être réactivé par le même stimulus. Les méthodes de neuroscience modernes ont permis d'identifier des *cellules engrammes*, encodant les types spécifiques de mémoire dans diverses régions du cerveau.

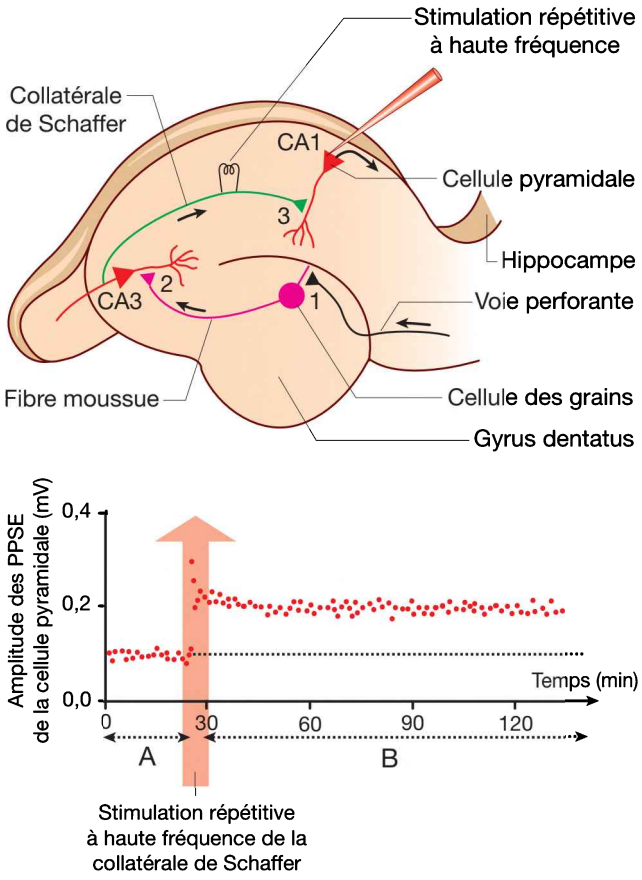


Figure 26.4 La potentialisation à long terme (PLT) de l'hippocampe : dispositif expérimental permettant la mise en évidence de la PLT et sa représentation graphique. Noter en A l'amplitude du PPSE de la cellule pyramidale du champ CA1, après stimulation 2 à 3 fois par minute des collatérales de Schaffer. Noter en B l'augmentation d'amplitude du PPSE après stimulation répétitive et à haute fréquence des collatérales de Schaffer. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier 1991.*

Tout particulièrement, les cellules engrammes de l'hippocampe jouent un rôle primordial dans l'encodage de la mémoire. Les neurones pyramidaux de l'hippocampe possèdent une remarquable plasticité. Des stimulations répétées et à haute fréquence d'une voie excitatrice de l'hippocampe accroissent l'efficacité de certaines de leurs synapses. Ce phénomène est appelé *potentialisation à long terme* (PLT). Des stimulations ultérieures de la même voie produisent dans le neurone postsynaptique des effets plus importants que ceux produits avant l'induction de la PLT en augmentant la taille des potentiels postsynaptiques excitateurs (figure 26.4). La PLT est un phénomène de longue durée, dont les effets peuvent persister des jours voire des mois après son induction. Une telle durée implique des modifications structurales des contacts synaptiques et a donné lieu à des suggestions quant au rôle de la PLT dans la mémoire.

La méthode expérimentale utilisée pour obtenir la PLT consiste à tester la synapse Schaffer-cellule pyramidale CA1 en stimulant des afférences présynaptiques. Lors d'une stimulation unique, le glutamate libéré

provoque une dépolarisation rapide de la membrane postsynaptique par fixation sur un récepteur AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-propionate).

Lors d'une stimulation répétée à haute fréquence (figure 26.5), l'augmentation de la libération du glutamate entraîne la mise en jeu de seconds messagers aboutissant à la mobilisation de Ca^{++} et un flux entrant de Ca^{++} à travers un récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). En effet, les neurones de CA1 présentent non seulement des récepteurs AMPA, mais également des récepteurs postsynaptiques de type NMDA dont une des propriétés originales est de présenter une perméabilité au Ca^{++} uniquement lorsque la membrane postsynaptique est dépolarisée. Il est maintenant prouvé que la PLT s'accompagne d'une augmentation de la concentration en Ca^{++}.

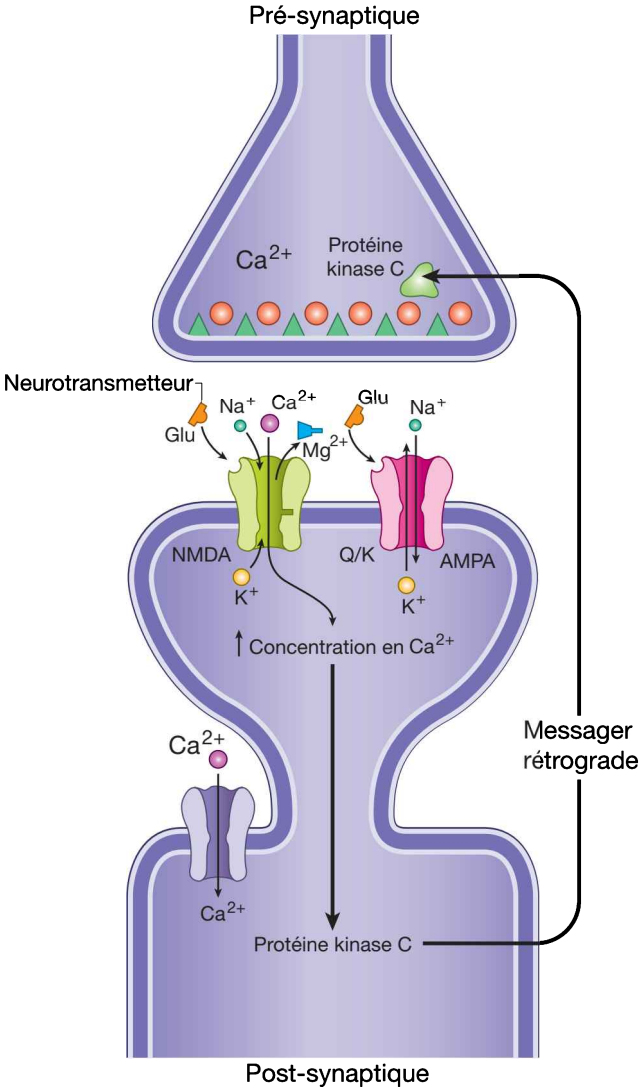


Figure 26.5 Mécanismes cellulaires de la PLT. La stimulation à haute fréquence dépolarise suffisamment la cellule postsynaptique pour lever le blocage du canal NMDA exercé par le Mg^{++} et fixer le glutamate. Le canal NMDA étant ouvert, les ions Ca^{++} pénètrent dans la cellule postsynaptique, activant les protéines kinases qui libèrent un facteur rétrograde agissant sur les processus présynaptiques de libération de neurotransmetteur. *Modifié de Principles of neural sciences, E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell (3rd ed.). New York : Elsevier 1991.*

L'élévation de la concentration en Ca^{++} active la protéine kinase C et favorise la PLT. À l'inverse, la diminution du Ca^{++} inhibe la protéine kinase et bloque la PLT. L'inhibition pharmacologique des récepteurs NMDA ou la diminution du Ca^{++} inhibent la PLT. La persistance de l'activation de protéines kinases induit la phase tardive de la PLT qui se caractérise par des changements dans l'expression des gènes et la synthèse des protéines. À long terme, des changements synaptiques sont également déterminés par un développement parallèle de structures pré- et postsynaptiques telles que les boutons axonaux et des épines dendritiques. Un support de la mémorisation est donc l'augmentation sur le long terme de l'efficacité synaptique dans l'hippocampe, constituant un exemple de plasticité synaptique.

Mécanismes de la mémoire dans les réseaux neuronaux : rôles respectifs de l'hippocampe et du cortex cérébral

Pour que l'événement soit retenu comme un souvenir, la trace mnésique doit être consolidée pour être restituée plus tard. Le modèle de la consolidation de la mémoire postule que les traces mnésiques de l'hippocampe contiennent le *pattern* d'activité des zones corticales (surtout les aires corticales préfrontales) qui, à leur tour, encodent les différents aspects de l'événement. Dans cette théorie, la consolidation de la mémoire s'accompagne d'une augmentation des connexions entre les différentes régions corticales contenant les différentes composantes de l'événement. Le rôle de l'hippocampe dans la restitution de cet événement diminue progressivement avec le temps. Ainsi, l'hippocampe serait surtout impliqué dans la consolidation et la restitution de la mémoire récente, et à un moindre degré (voire pas du tout) dans la consolidation et la restitution de la mémoire plus ancienne. Cela offre une base physiopathologique à la loi de Ribot, proposée par le médecin français Théodule Ribot en 1881. Cette loi énonce que, dans le vieillissement pathologique du cerveau avec dégénérescence de l'hippocampe, les souvenirs régressent progressivement, touchant d'abord les souvenir récents, jusqu'à ne plus se rappeler que des épisodes anciens.

Cependant, les résultats expérimentaux récents utilisant les méthodes optogénétiques[1] d'activation et d'inhibition des cellules hippocampiques suggèrent que l'hippocampe n'est pas nécessaire seulement à la formation de la mémoire épisodique, mais est aussi indispensable pour sa restitution.

Ainsi, le *modèle de « traces mnésiques multiples »* postule qu'à chaque réactivation de la mémoire, l'ensemble du réseau neuronal s'active et laisse une trace mnésique dans l'hippocampe : le souvenir d'un événement particulier résistera d'autant plus au dysfonctionnement ou à la lésion de l'hippocampe que des traces mnésiques répétées et nombreuses de cet événement s'y seront formées.

1. L'optogénétique est une méthode qui combine le génie génétique et l'optique, permettant de rendre des neurones sensibles à la lumière et de stimuler spécifiquement un type cellulaire en laissant les cellules voisines intactes.

Cellules de lieu hippocampiques et mémoire épisodique

Une sous-population de neurones pyramidaux situés dans les régions CA1 et CA3 est connue sous le nom de « cellules de lieu » ; elle a été découverte dans l'hippocampe des rongeurs par les neuroscientifiques britanniques Dostrovsky, en 1971, et O'Keefe, qui a reçu le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2014 pour ses travaux. Les cellules de lieu sont identifiées par des enregistrements électrophysiologiques chez un animal qui se déplace dans l'espace (par exemple une cage) : l'activité des cellules de lieu est maximale lorsque l'animal se trouve à un endroit précis de la cage, désignée aussi sous le terme de « champ de lieu ». Les champs de lieu sont définis dans l'hippocampe par rapport au monde extérieur et l'activité de ces cellules crée des cartes neurales (appelées aussi cartes cognitives) de l'environnement dans lequel animal se trouve. Les cellules de lieu ne sont pas les seuls neurones cérébraux impliqués dans la représentation spatiale. En effet, elles font partie d'une circuiterie complexe incluant d'autres cellules – cellules dites de grille (ou les cellules de positionnement situées dans le cortex entorhinal), cellules de bordures (les cellules signalant, par exemple, la présence de la bordure de la cage, trouvées dans le cortex entorhinal et dans l'hippocampe) ou cellules de direction de la tête –, dont l'activité d'ensemble permet d'avoir conscience de l'environnement présent. Dans le contexte de la mémoire, il a été suggéré que la réactivation des cellules de lieu et d'autres cellules de la représentation spatiale forme le contexte spatial de la mémoire épisodique.

Consolidation de la mémoire non déclarative

Comment développons-nous des aptitudes motrices, par exemple jouer du violon ou pratiquer un sport à haut niveau ? Le développement de ce type de compétences, connu aussi sous le nom d'apprentissage sensorimoteur ou d'apprentissage procédural, nécessite la répétition motrice des gestes qui conduit à l'amélioration de la vitesse et la précision de leur exécution.

La phase initiale d'apprentissage procédural commence par la sélection du mouvement le plus adapté à la compétence donnée. Le système des ganglions de la base et le cervelet (voir les chapitres correspondants) sont étroitement impliqués dans la sélection des mouvements à ce stade d'apprentissage : les ganglions de la base et le striatum en particulier sont indispensables pour établir la représentation du but de l'action exécutée (le pourquoi), et le cervelet joue le rôle de comparateur entre le mouvement voulu et le mouvement exécuté (le comment).

Dans les circuits reliant le cortex moteur au striatum, les mécanismes de la plasticité synaptique sont communs avec ceux de la mémoire déclarative dans les circuits hippocampiques et impliquent la machinerie de PLT décrite plus haut dans ce chapitre.

Dans le cervelet, l'apprentissage procédural s'accompagne d'un mécanisme bien spécifique lié à des modifications synaptiques – la dépression à long terme (DLT ; figure 26.6). Dans la DLT, le couplage fibre parallèle-fibre grimpante diminue l'efficacité de la synapse fibre parallèle-cellule de Purkinje. La DLT résulte d'une réduction de l'efficacité du récepteur AMPA qui assure la transmission dans la synapse fibre parallèle-cellule de Purkinje.

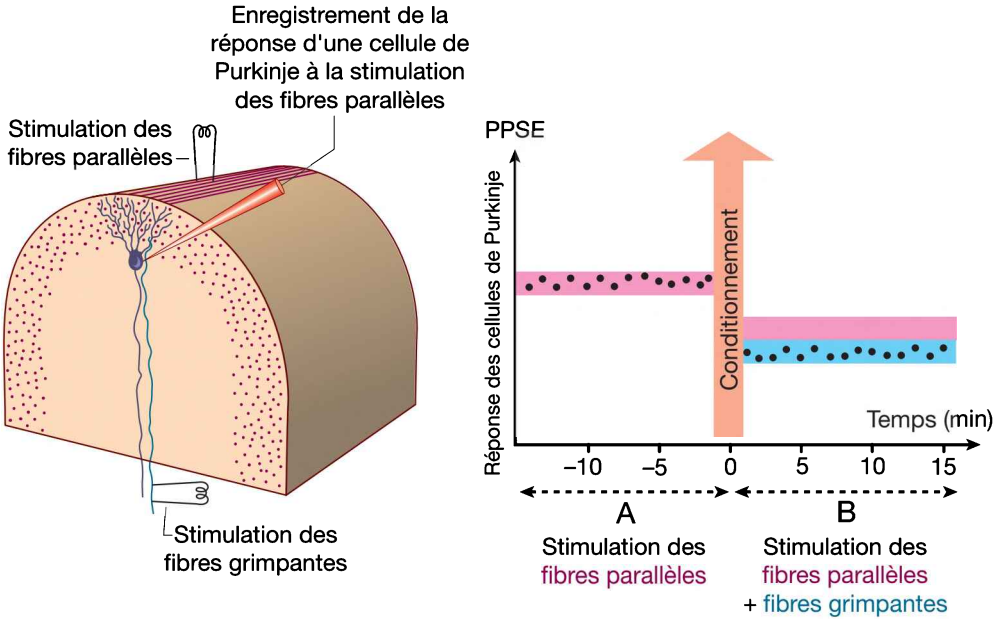


Figure 26.6 La dépression à long terme (DLT) du cortex cérébelleux. Dispositif expérimental permettant la mise en évidence de la DLT et sa représentation graphique. Noter en A l'amplitude du PPSE de la cellule de Purkinje en réponse à la stimulation des fibres parallèles. Noter en B la nette diminution du PPSE après stimulation conjuguée des fibres parallèles et des fibres grimpantes. *Modifié de Neurosciences, Bear et al. Pradel 1997, fig. 20.14.*

La deuxième étape d'apprentissage procédural est la phase de répétition du mouvement sélectionné. Au cours de cet entraînement, le mouvement devient de plus en plus précis, avec une diminution de variabilité de son exécution (le mouvement devient stéréotypé), et de plus en plus rapide. Au départ, cela s'accompagne de la réorganisation du cortex moteur avec l'augmentation de l'arborisation des neurones et l'expansion de la représentation des muscles impliqués dans le mouvement. Par exemple, des expériences récentes ont démontré les effets d'un entraînement chez le singe. Au cours de l'expérience, l'animal faisait tourner un disque 1 heure par jour, en utilisant seulement les trois doigts médians d'une de ses mains. Après 3 mois d'entraînement, l'aire corticale représentant les trois doigts utilisés avait notablement augmenté, aux dépens de l'aire corticale des doigts non utilisés. Progressivement, durant cette étape d'apprentissage, l'activité du cortex moteur diminue, tandis que l'activité du striatum augmente, ce qui signale le passage à un mouvement au stade « expert » ne nécessitant plus la « supervision » du cortex moteur.

Cependant, toute tâche non déclarative active des éléments déclaratifs (nous pouvons toujours nous rappeler ce qui s'est passé pendant la leçon de violon ou l'entraînement sportif). L'entraînement du mouvement va donc engager aussi l'activité de l'hippocampe. Les expériences en neuro-imagerie chez les sujets sains engagés dans une tâche d'apprentissage moteur ont pu démontrer que l'activité de l'hippocampe permet de prédire si l'individu sera capable de bien apprendre la tâche motrice et quel sera le degré de la consolidation de la tâche motrice en question. Les circuits cortex moteur-striatum et cortex moteur-cervelet et les circuits hippocampiques n'agissent donc pas complètement indépendamment, mais interagissent pendant l'apprentissage procédural.

Consolidation de la mémoire et sommeil

Les études sur les rongeurs ont démontré que, pendant le stade de sommeil lent et, à moindre degré, pendant le stade de sommeil rapide (*rapid eye movement* [REM]) ou sommeil paradoxal, le cerveau rejoue des séquences apprises pendant des sessions d'entraînement qui précèdent le sommeil. Les séquences sont rejouées dans le même ordre mais à une vitesse plus importante. Les neurones impliqués dans cette réactivation des réseaux neuronaux ne se situent pas seulement dans l'hippocampe, mais aussi dans le cortex et le striatum.

Trois oscillations majeures peuvent être détectées pendant le sommeil lent et ont été liées à la consolidation de la mémoire : les oscillations lentes < 1 Hz d'origine corticale, les oscillations rapides de 12–15 Hz (connues aussi sous le nom de *spindles*) d'origine thalamique et qui se propagent vers le cortex et l'hippocampe, et finalement les oscillations rapides d'origine hippocampique, connues sous le nom de *ripples*. Ces oscillations et en particulier l'activation du thalamus et de l'hippocampe (événement *spindle-ripple*) sont à l'origine de la propagation d'information vers le cortex pendant le sommeil et permettent l'intégration de cette information dans les réseaux de la mémoire. Cette intégration résulte de l'activité des *spindles* conduisant à une libération importante de calcium et à l'activation de facteurs de plasticité neuronale liée à ce flux.

Le rôle du sommeil REM dans la consolidation de la mémoire est moins connu. Le REM semble bénéficier à certains types de mémoire qui ne dépendent pas de l'activité des circuits cortico-hippocampiques, comme la mémoire de la reconnaissance des objets.

L'oubli et ses mécanismes

Le cerveau humain possède une excellente capacité d'oubli permettant un délestage d'informations à chaque étape du processus de stockage mnésique. Il est aussi important d'oublier des informations dénuées d'intérêt que de retenir celles que nous estimons importantes.

Les mécanismes biologiques d'oubli sont encore mal connus. Les résultats expérimentaux suggèrent cependant la nature dynamique des cellules engrammes qui peuvent passer de l'état mature ou actif à un état immature ou silencieux. Parmi des mécanismes cellulaires d'oubli physiologique, on peut aussi citer l'endocytose des récepteurs AMPA dans l'hippocampe ainsi que la diminution de synthèse des protéines variées dans l'hippocampe, le cortex préfrontal et l'amygdale. Par exemple, la diminution expérimentale de la synthèse de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) dans le cerveau accélère l'oubli de séquences motrices apprises par l'entraînement.

L'oubli physiologique est aussi grandement dépendant de l'âge. Par exemple, les expériences chez les rongeurs montrent que les rats jeunes et âgés ont la même capacité de rétention et les mêmes performances dans les tests faits immédiatement après l'entraînement, mais les rats âgés ont une moindre performance dans les mêmes tests faits quelques jours plus tard. Chez les enfants, le processus d'oubli physiologique de la mémoire épisodique (dépendant de l'hippocampe) est aussi accéléré pendant les trois à quatre années de la vie. Ce phénomène est connu sous terme d'*amnésie infantile*.

L'oubli pathologique porte le nom d'*amnésie* et se manifeste par l'incapacité de former de nouvelles traces mnésiques ou celle de retrouver des souvenirs anciens. L'*amnésie antérograde* est l'incapacité de fixer de nouvelles connaissances. L'*amnésie rétrograde* est l'incapacité de retrouver les souvenirs déjà fixés.

This page intentionally left blank

Chapitre 27

Les émotions

Yulia Worbe

PLAN DU CHAPITRE

Émotions et familles d'émotions 279
Physiologie des émotions et structures cérébrales impliquées 279
Rôle de l'amygdale dans les émotions 280
Cortex insulaire et émotions 281

Émotions et familles d'émotions

Une émotion est une réaction psychophysique à un événement, mais aussi une expérience sensorielle par laquelle nous communiquons nos sentiments. Nous avons la capacité de reconnaître les émotions des autres et de communiquer nos émotions par le langage, les gestes, les expressions faciales et la posture.

La théorie évolutionniste des émotions, proposée par Charles Darwin dans son célèbre ouvrage *The expression of the emotions in man and animals*, suggère que notre cerveau a développé les émotions comme une réponse aux situations externes afin d'augmenter nos chances de survie. Par exemple, dans une situation de danger physique, nous allons mobiliser des ressources corporelles (par l'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle) pour entreprendre l'action de protection (soit pour s'échapper, soit pour se défendre), et cela avant que nous ayons eu le temps de consciemment évaluer la situation. En accord avec cette théorie, les émotions sont donc les réponses adaptatives, permettant à l'individu de répondre de façon appropriée aux situations extérieures. Les émotions sont aussi des réponses universelles, car présentes dans toutes les cultures et dans tous les pays.

Malgré l'absence de classification consensuelle des émotions, la plupart des neuroscientifiques travaillant dans ce domaine s'accordent pour distinguer les émotions primaires, qui se développent durant l'enfance et se partagent les expressions faciales universelles. Les émotions primaires incluent la joie, la surprise, la peur, la tristesse, la colère et le dégoût.

Les émotions secondaires, appelées aussi les émotions mixtes, selon le neuroscientifique portugais Antonio Damasio, se développent à l'âge adulte à partir des émotions primaires et se distinguent de ces dernières par leur caractère temporaire et non universel. Parmi les émotions secondaires, on peut nommer par exemple l'affection, l'amour, l'exaspération ou la nervosité.

Physiologie des émotions et structures cérébrales impliquées

On distingue dans les émotions trois phénomènes : physiologique, comportemental et cognitif.

Aspects physiologiques

Les aspects physiologiques des émotions se traduisent par l'excitation émotionnelle et par la mise en jeu du système nerveux sympathique.

L'excitation émotionnelle se traduit par la série de réponses permettant la mobilisation des ressources corporelles afin de répondre de façon adéquate aux stimuli extérieurs. Le corps se prépare ainsi à l'action – au combat ou à la fuite –, connue dans la littérature anglo-saxonne comme la réponse « *fight or flight* ». Le degré d'activation du système nerveux autonome est modulé en grande partie par l'activité de l'hypothalamus, qui détermine le degré d'excitation émotionnelle et de la réponse *fight or flight*.

L'hypothalamus est aussi le chef d'orchestre du système hormonal par ses connexions avec la glande pituitaire, qui à son tour stimule les glandes surrénales et produit la libération des hormones du stress telles que l'adrénaline et le cortisol. Ainsi, étant donné que l'hypothalamus régule à la fois l'activité du système nerveux autonome et du système hormonal, il est considéré comme une structure cérébrale clé de la régulation corporelle et donc de la réponse émotionnelle physiologique.

La réponse physiologique est commune à tous les types d'émotions. Autrement dit, il est très difficile de reconnaître, sur la base des réactions physiologiques seules, la nature des émotions vécues (si, par exemple, on est en train de ressentir la joie ou la tristesse).

Aspects comportementaux

Les aspects comportementaux des émotions réunissent tous les moyens de communication verbale et non verbale permettant d'exprimer et de reconnaître les émotions vécues.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les expressions faciales sont des moyens non verbaux et transculturels d'exprimer les émotions primaires (figure 27.1).

Malgré des différences subtiles dans la formation de l'expression faciale des émotions et le contexte social dans lequel ces expressions sont considérées comme appropriées, il existe de fortes similitudes d'expression des émotions primaires dans les différentes cultures, suggérant ainsi un héritage biologique commun des émotions. Deux systèmes neuronaux contrôlent la production des expressions faciales : d'une part, le système des ganglions de la base en relation avec des mouvements automatiques et, d'autre part, le système pyramidal en relation avec les mouvements volontaires. Ainsi, par exemple, chez les sujets ayant des lésions du système des ganglions de la base comme on peut le voir dans la maladie de Parkinson, le malade ne produit pas les expressions émotionnelles faciales durant la conversation spontanée, mais est capable de les produire à la demande. Les études en neuro-imagerie ont démontré la spécialisation des hémisphères cérébraux, et en particulier l'hémisphère droit, dans la production et l'identification des expressions faciales liées aux émotions. Ainsi, les malades avec des lésions du cortex pariétal et du cortex temporal droit présentent des difficultés à reconnaître les expressions faciales émotionnelles.

Aspects cognitifs

Sous les aspects cognitifs des émotions, sont rassemblées toutes les expériences permettant une interprétation consciente de l'excitation physique liée aux émotions. Trois théories essaient d'expliquer l'expérience consciente des émotions.

- La théorie de James-Langé (1890) attribue l'expérience émotionnelle aux modifications physiologiques intervenant dans le corps. Ainsi, selon cette théorie, l'excitation physiologique est égale à l'émotion et « nous nous sentons triste parce que nous pleurons et effrayé parce que nous tremblons ». La théorie des marqueurs somatiques, définie comme des réactions physiologiques associées à des événements passés émotionnels, d'Antonio Damasio (1994) reprend l'idée de James-Lange du rôle causal des changements corporels dans l'émotion. Cependant, certaines expériences scientifiques contredisent cette théorie. Par exemple, une injection d'adrénaline chez le sujet humain sain, dont l'augmentation de concentration dans le sang accompagne les émotions de peur ou de l'excitation, ne produit pas ces émotions. Par analogie, la section complète des centres du système sympathique chez le chat n'abolit pas la réponse émotionnelle produite par la présentation d'un chien aboyant.
- À partir des expériences du neurologue russe Vladimir Bechterev, qui a démontré en 1887 la préservation des réponses émotionnelles de colère intense (la « rage ») après l'ablation du cortex chez l'animal, les physiologistes américains de l'Université de Harvard Walter Cannon et Philip Bard ont continué la recherche du « centre des émotions » du cerveau. Ils ont démontré que la destruction de la partie ventrale et postérieure du thalamus conduit à l'abolition de la réponse émotionnelle comportementale dans les modèles animaux. Ils ont proposé la théorie connue actuellement sous le nom de théorie de Cannon-Bard qui postule que l'émotion est produite par l'activité des neurones thalamiques en réponse aux stimuli extérieurs, et que cette réponse est simultanée et indépendante de l'expérience physiologique de l'émotion. En accord avec cette théorie, le thalamus est donc le centre coordinateur de l'expérience émotionnelle, et ce quelle que soit l'émotion (positive ou négative).
- En 1937, l'anatomiste américain James Papez a noté que l'intensité des comportements agressifs de personnes atteintes par le virus de la rage corrélait avec le degré des lésions de l'hippocampe. Il a ainsi proposé la théorie selon laquelle le circuit neuronal connectant l'hippocampe aux autres structures limbiques soutient l'expression émotionnelle. Le psychiatre et physiologiste américain Paul MacLean a développé davantage cette théorie en ajoutant d'autres structures cérébrales, en particulier l'hypothalamus, l'amygdale et le septum, dans ce circuit et en le nommant le système limbique (figure 27.2). Aujourd'hui, on le nomme également circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire ou circuit de Papez-MacLean. Après l'avoir décrit comme un réseau responsable du traitement émotionnel des stimuli, on a établi qu'il sous-tendait également de nombreuses autres fonctions comme la mémoire, l'olfaction et la motivation.

Rôle de l'amygdale dans les émotions

L'amygdale joue un rôle primordial dans le traitement des informations émotionnelles à plusieurs niveaux : la détection de l'information émotionnelle, l'évaluation de son importance, la réponse à cette information et l'apprentissage émotionnel.

L'amygdale forme des connexions complexes avec le cortex cérébral et d'autres structures cérébrales qui soutiennent les multiples fonctions de l'amygdale dans le traitement de l'information émotionnelle. Ainsi, le noyau basolatéral de l'amygdale se projette sur l'hippocampe et sur le cortex pré-

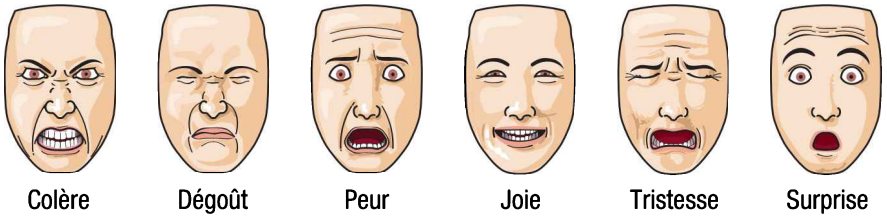


Figure 27.1 L'expression faciale des émotions primaires. *Modifié de S. McCloud, Making comics. Storytelling secrets of comics, manga and graphic novels'. William Morrow Paperbacks; 2006.*

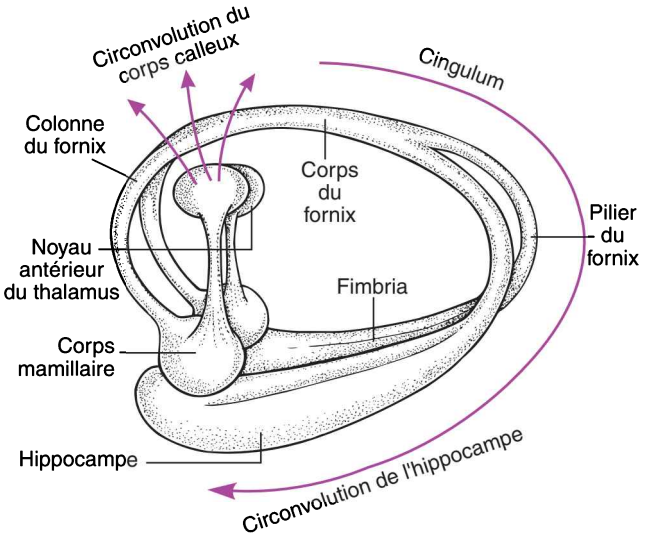


Figure 27.2 Le système limbique et le circuit de Papez. Le circuit connu sous le nom de Papez-MacLean inclut le subiculum de l'hippocampe, le fornix, le tractus mammillothalamique, les noyaux thalamiques antérieurs, le cortex cingulaire et le cortex entorhinal. *Source : cette figure est issue de Neuroanatomie. Elsevier, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré); 2004. Figure 16.8.*

frontal, permettant la régulation par l'amygdale des fonctions d'apprentissage et de mémoire. Le complexe des noyaux centraux de l'amygdale se projette sur l'hypothalamus, ce qui permet la modulation émotionnelle des réponses du système nerveux autonome (comme décrit plus haut dans ce chapitre).

Chez le singe, une lésion bilatérale de l'amygdale se traduit par des changements de comportement connus sous le nom de syndrome de Klüver-Bucy (1937). Les animaux avec ce syndrome restent toujours dociles, ne reconnaissent pas les objets (agnosie visuelle), ne distinguent pas les aliments des objets non comestibles et ne montrent pas de peur à la présentation d'image de serpent. Fait intéressant, ce syndrome dans sa forme complète, comme décrite ci-dessus, se développe seulement en cas de lésions amygdaliennes constituées durant l'enfance. Les lésions de l'amygdale chez le singe adulte provoquent bien une baisse de la peur des serpents, mais ne produisent pas d'altérations significatives dans le comportement social et affiliatif.

Chez l'humain, des lésions bilatérales de l'amygdale ou plus largement des lobes temporaux sont aussi associées au syndrome de Klüver-Bucy, mais dans une forme moins spectaculaire que chez les animaux. Une lésion de l'amygdale survenue dans l'enfance entraîne un déficit de la reconnaissance des expressions faciales de peur mais aussi de colère, de surprise et de dégoût. Les malades ne développent pas de méfiance à l'égard de visages non familiers, jugés par les sujets contrôles sans lésion comme non fréquentables et indignes de confiance.

Les études en neuro-imagerie sur les sujets sains supportent aussi l'implication de l'amygdale dans le *traitement de l'information émotionnelle liée à la peur* : l'activité dans l'amygdale est plus importante lors de la présentation des visages exprimant la peur en comparaison de la présentation des visages neutres. L'amygdale est capable de détecter les images menaçantes, même si ces images sont présentées de façon subconsciente – c'est-à-dire pendant une durée inférieure à 50 ms, trop courte pour permettre la perception consciente du stimulus – ; cela concorde avec un rôle de structure cérébrale de « première alerte » de l'amygdale, en réponse aux stimuli extérieurs potentiellement menaçants. Ce traitement rapide, subconscient d'information émotionnelle par l'amygdale est soutenu par la voie thalamo-amygdalienne reliant le noyau antérieur du thalamus à l'amygdale.

Le rôle de l'amygdale dans la *mémoire émotionnelle,* démontré par les expériences de conditionnement aversif du neuroscientifique américain Joseph LeDoux et les conséquences des lésions de l'amygdale sur ce type de conditionnement sont présentés dans le chapitre 26. Cependant, des études ont montré que l'amygdale est aussi impliquée dans l'apprentissage émotionnel aversif induit par les mots (apprentissage verbal) et pas seulement dans l'apprentissage aversif direct (induit par exemple par un choc électrique). Dans une expérience, les participants ont été informés que la présentation d'un carré de couleur spécifique (par exemple jaune) sera associée à un choc électrique de faible intensité, mais désagréable. Les expériences en neuro-imagerie ont montré que cette information a été suffisante pour produire une activation plus importante de l'amygdale dans l'hémisphère gauche à la présentation du carré jaune même en l'absence de choc électrique. Par ailleurs, la lésion de l'amygdale gauche s'accompagne de la perturbation de l'apprentissage verbal aversif, ce qui est concordant avec le rôle de l'hémisphère gauche dans le langage (voir chapitre 25).

Finalement, les études utilisant l'analyse de l'activité des neurones individuels (l'électrophysiologie neuronale unitaire) dans l'amygdale dans différents modèles animaux ont permis de mettre en évidence des sous-populations neuronales répondant à la valence de stimulus ; certains neurones répondent exclusivement aux stimuli de valence négative (menaçants), tandis que d'autres neurones de l'amygdale répondent à la présentation des stimuli associés à la récompense (positive). Ces résultats sont en concordance avec des travaux en imagerie cérébrale fonctionnelle montrant la réponse de l'amygdale aux stimuli positifs de même qu'aux stimuli négatifs. Une autre population de neurones de l'amygdale est spécifiquement dédiée à l'évaluation de l'intensité de la stimulation émotionnelle, indépendamment de la connotation positive ou négative de l'émotion. Ainsi, l'amygdale est impliquée dans le traitement de l'information émotionnelle par l'évaluation de la valence et de l'intensité du stimulus extérieur.

Le traitement plus complexe de cette information, contrastant avec le système de « première alerte », est possible via les connexions de l'amygdale avec le cortex cérébral qui constituent la voie cortico-amygdalienne. Cette voie permet donc d'élaborer la réaction émotionnelle après l'analyse détaillée de la situation élaborée par le cortex. L'amygdale peut aussi moduler l'activité corticale par la voie de retour amygdalocorticale, permettant donc de redistribuer les ressources attentionnelles et cognitives en cas de détection, par exemple, de danger avéré.

Cortex insulaire et émotions

Le cortex insulaire se distingue chez les humains en comparaison des autres primates par un volume plus important de sa partie antérieure et par la présence des neurones dits de « von Economo », de grands neurones avec une capacité exceptionnelle d'intégration d'information.

Les expériences de la stimulation électrique de l'insula, menées dans le cadre d'interventions chirurgicales au début du XXe siècle, ont permis établir son rôle dans la détection du goût (la stimulation de l'insula produit la sensation de goût non plaisant) et dans la nausée.

Les études en neuro-imagerie ont permis d'établir que le cortex insulaire est impliqué dans le traitement d'informations liées au dégoût, ce qui est corroboré par les symptômes exprimés par les patients avec des lésions insulaires, qui ne sont plus capables d'exprimer le dégoût ou de reconnaître cette expression faciale chez les autres.

Outre le traitement des informations gustatives, le cortex insulaire, par ses connexions avec d'autres aires corticales et en particulier avec le cortex cingulaire, est impliqué dans le processus d'intéroception ou capacité de se représenter mentalement l'état interne de son corps. Par exemple, l'activation de l'insula captée par imagerie fonctionnelle est corrélée avec la capacité des sujets sains de percevoir leurs battements cardiaques. Par ce rôle dans l'intéroception, le cortex insulaire est impliqué dans le traitement d'informations des émotions secondaires plus complexes.

Annexe
Manipulations

Cette annexe explique les « Manipulations » 1 à 14 proposées dans le chapitre 2 qui traite du fonctionnement du neurone. Il s'agit d'expériences simulées permettant une compréhension dynamique des phénomènes expliqués. Ces manipulations seront réalisées en utilisant XNBC, un outil de neurobiologie numérique qui intègre des simulateurs informatiques, disponible à cette adresse : http://ticemed_sa.upmc.fr/livre_neurophysiol/manipulations_1_14.html. Sur ce site, on pourra télécharger les simulateurs nécessaires à l'exécution des manipulations proposées ainsi qu'un manuel d'utilisation simplifié. Il s'agit d'outils complets de neurobiologie numérique, libres, développés pour la recherche et utilisés ici pour des exercices pédagogiques, car qui peut le plus peut le moins. Le site du simulateur XNBC donne de plus amples renseignements sur celui-ci et permet aussi de télécharger des versions plus complètes, pour Linux et Windows : http://ticemed_sa.upmc.fr/xnbc/. Les utilisateurs de Mac OSX peuvent faire tourner WinXNBC (version de XNBC pour Windows) en mode compatible en utilisant Boot Camp, livré sur le disque de leur Mac ou en installant l'émulateur gratuit Wine : https://wine.fr.softonic.com/mac/.

Les lecteurs de cet ouvrage pourront trouver l'ensemble des manipulations 1 à 30 sur le site Elsevier Masson. Les manipulations 15 à 30 décrites dans le chapitre 4 et qui traitent des circuits et réseaux de neurones pour approfondir leurs connaissances sont plus complexes et ne sont décrites complètement que sur le site mis en place par Elsevier. Pour accéder à ce site, il vous suffit de vous connecter grâce au lien qui se trouve sur la page intérieure de la couverture de cet ouvrage.

Manipulation 1. Influence des concentrations ioniques internes et externes

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Influence des concentrations ioniques interne et externes.
Lancer le simulateur de neurones à conductances G_neuron.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence des concentrations ioniques interne et externes sur la valeur de EK (et de ENa) dans le panneau accessible du menu [Param/Equil. pot & sp. det…]. Pour chaque zone d'entrée de valeur, un bouton D permet de revenir à la valeur « normale » ; par défaut, les boutons + et – permettent d'augmenter ou de diminuer la valeur d'abord lentement, puis plus de plus en plus vite.
Il est conseillé de se mettre en mode manuel (*Manual*) de mise à jour (*Update*) des graphiques avec le bouton en bas de la fenêtre droite du haut. La mise à jour des graphiques se fait alors en pressant le bouton [*Update*].

Avec les valeurs par défaut (réglées pour un neurone typique), le changement des concentrations de K et Na intra- et extracellulaires modifient le potentiel de repos. Pour voir des modifications, faites varier ces concentrations avec les entrées de valeur des deuxième et troisième lignes. Vous constatez alors, d'une part, les potentiels d'équilibre (en bleu pour K et rouge pour Na) qui varient, et d'autre part, que le potentiel de repos lui-même ne varie pratiquement pas si on change Na, mais varie beaucoup si on change K. On peut donc constater que ce sont surtout les modifications de K extra- ou intracellulaires ([K]ext et [K]int) qui modifient le potentiel de membrane. Les modifications de Na ([Na]ext et [Na]int) le changent peu.

Manipulation 2. Influence des variations de conductance ionique sur la valeur du potentiel de repos

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Influence des variations de conductance ionique sur la valeur du potentiel de repos.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence des variations de conductance ionique sur la valeur du potentiel de repos. On partira en mettant toutes les conductances ioniques à zéro. Pour ce faire, dans le panneau Conductance, on cliquera successivement sur toutes les coches dont la conductance par défaut n'est pas nulle (GNa, GK, GCaHVA et Gleak) et pour chacune on met 0 comme valeur, soit avec le cadran, soit en tapant 0 dans la zone de texte.
On active ensuite la conductance au sodium (GNa) et on l'augmente : on voit le potentiel augmenter et se rapprocher du potentiel d'équilibre ENa (dépolarisation).
On remet GNa à zéro.
On active ensuite la conductance au potassium (GK) et on l'augmente : on voit le potentiel diminuer et se rapprocher du potentiel d'équilibre EK (hyperpolarisation).

Manipulation 3. Influence de multiples synapses qui arrivent sur le neurone

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Influence de multiples synapses qui arrivent sur le neurone.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence de multiples synapses qui arrivent sur le neurone.
Remettons les valeurs de conductance à 0.
Dans le panneau accessible du menu *Param/Noise & clamping Noise sd* (déviation standard du bruit), autrement intensité du

bruit), on mettra une valeur 0,5, 1, 2, ce qui ajoute sur la membrane du bruit synaptique. En pratique, la membrane n'est jamais au repos, et se présente plutôt telle que vous la voyez là.
Si vous remettez les valeurs de conductance à leurs valeurs par défaut (celles observées sur le neurone typique), et que l'on mette du bruit, on voit que des accidents pointus (des potentiels d'action ou *spikes*) apparaissent. Vous comprendrez pourquoi un peu plus loin.

Manipulation 4. Influence d'une seule synapse excitatrice ou inhibitrice qui arrive sur le neurone

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Influence d'une seule synapse excitatrice ou inhibitrice qui arrive sur le neurone.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence d'une seule synapse excitatrice ou inhibitrice qui arrive sur le neurone.
Restez avec les valeurs de conductance à leurs valeurs par défaut (celles observées sur le neurone typique), et remettez le bruit SD à 0.
Dans le panneau accessible à partir du menu *PSP & experiment*, mettre 1 bouton synaptique, et valider avec [OK]. Dans le panneau qui apparaît, déplacer le temps d'arrivée avec le curseur vers 50 ms (50 % du graphe), puis sélectionnez [*neurotransmitor*] l'acétylcholine comme neurotransmetteur excitateur. Ensuite, augmentez progressivement le poids synaptique (*PSP weight*) avec le [+] et validez avec [OK]. Constatez l'apparition d'EPSP, puis à partir d'une certaine valeur, d'un potentiel d'action. On simule l'arrivée d'un potentiel d'action sur la membrane du neurone via un transmetteur chimique excitateur. Quand vous avez vu le *spike*, changez de neurotransmetteur et mettez du GABA. Constatez l'IPSP.

Manipulation 5. Influence d'une impulsion électrique qui arrive sur la membrane du neurone

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Influence d'une impulsion électrique qui arrive sur la membrane du neurone.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence d'une impulsion électrique qui arrive sur la membrane du neurone.
Restez avec les valeurs de conductance à leurs valeurs par défaut (celles observées sur la vraie cellule), et remettez le bruit SD à 0.
Dans le panneau de droite en haut (*Simulation parameters*), on va régler la durée de la stimulation électrique à 1 ms, puis la fixer (bouton au-dessous de la durée), puis on va démarrer la stimulation (*start stim*) vers 50 ms (on pourra la déplacer).
Avec le cadran on augmente alors la stimulation électrique et l'on voit apparaître un EPSP d'abord, puis un *spike* lorsque la stimulation atteint un certain niveau (seuil de décharge).

Manipulation 6. Notion de seuil

Ouvrir le simulateur P_neuron.
Notion de seuil.
En utilisant le simulateur P_neuron, qui est plus simple que G_neuron, on peut mieux voir l'influence d'une seule synapse excitatrice ou inhibitrice qui arrive sur le neurone.
On manipule P_neuron uniquement via des curseurs pour changer les valeurs du modèle.
On laisse les valeurs par défaut. On supprime le bruit synaptique s'il y en a (*Noise sd* à 0).
On voit alors 3 EPSP, qui sont mis par défaut au démarrage. Si on augmente la taille des EPSP (curseur vertical *EPSP size* à droite, rangée du haut), on arrive à dépasser le seuil de décharge et on obtient un potentiel d'action. On constate que le seuil augmente puis redescend exponentiellement à sa valeur initiale. Cela traduit la période réfractaire relative (voir plus bas).
Ajoutez du bruit (curseur vertical *Noise sd*) et constatez ce qui se passe. Notez que le bruit est plus faible au début de la période réfractaire. Cela traduit le shunt de la membrane; autrement dit, la membrane étant en période réfractaire, elle est moins facilement excitable, car les différents canaux sont ouverts.

Manipulation 7. Sommations spatiale et temporelle

Ouvrir le simulateur P_neuron.
Sommations spatiale et temporelle.
En utilisant le simulateur P_neuron, on laisse les valeurs par défaut. On supprime le bruit synaptique s'il y en a (*Noise sd* à 0).
On peut avoir un *spike* avec des potentiels petits (infraliminaires) s'ils arrivent en même temps (sommation spatiale). Pour comprendre, mettre 2 ou 3 EPSP infraliminaires au même endroit avec les curseurs horizontaux et un potentiel d'action apparaît. Si l'on déplace un des curseurs, on constate que le potentiel d'action va rester même si le temps d'arrivée des EPSP n'est pas totalement synchrone. C'est la sommation temporelle.
Si l'on ajoute un ou plusieurs IPSP (en augmentant la valeur du curseur vertical *IPSP size*. En le ou les déplaçant, on observe la sommation temporelle qui est une sommation algébrique des EPSP et IPSP qui va faire apparaître ou disparaître un potentiel d'action en fonction des moments d'arrivée des EPSP et de leur taille. On constate qu'après le potentiel d'action il existe une hyperpolarisation, qui contribue également à la période réfractaire relative.
Fermer le simulateur P_neuron (Menu *Files/Quit*).

Manipulation 8. Effet d'une augmentation du potentiel de membrane

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Effet d'une augmentation du potentiel de membrane.
En utilisant le simulateur G_neuron (on laisse les valeurs par défaut), on va augmenter le potentiel de membrane, en injectant un courant continu en agissant sur le potentiomètre.
On constate que, pour une certaine valeur de voltage injecté, on obtient un potentiel d'action immédiatement maximal, et que si l'on augmente plus le voltage, on ne change pas la taille des potentiels d'action, mais seulement leur fréquence.
Fermer le simulateur G_neuron (Menu *Files/Quit*).

Manipulation 9. Période réfractaire relative et période réfractaire absolue

Ouvrir le simulateur P_neuron.
Période réfractaire relative et période réfractaire absolue.
En utilisant le simulateur P_neuron, on laisse les valeurs par défaut.

On fait déclencher un potentiel d'action en ajoutant du bruit continu (curseur *Noise mean*). On met à 100 % l'EPSP 3 *arrival time* (curseur horizontal). On positionne l'EPSP 2 peu après le potentiel d'action. On s'aperçoit que, pour obtenir un nouveau potentiel d'action, il faut augmenter beaucoup la taille de l'EPSP (curseur *EPSP size*) et que plus on s'éloigne du potentiel d'action, plus il est facile d'en déclencher un nouveau : c'est la période réfractaire relative, qui est due à l'augmentation du seuil.
Si on positionne l'EPSP 2 au même moment que le potentiel d'action, on n'obtient pas de nouveau potentiel d'action, même pour une valeur très élevée de l'EPSP. C'est la période réfractaire absolue.
Fermer le simulateur P_neuron (Menu *Files/Quit*).

Manipulation 10. Expérience de voltage imposé (*voltage clamp*)

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Expérience de voltage imposé (voltage clamp).
En utilisant le simulateur G_neuron (on laisse les valeurs par défaut), on va regarder ce qu'il faut envoyer comme courant au travers de la membrane pour imposer un potentiel de membrane constant.
Dans le panneau accessible à partir du menu [*Param/PSP & experiment*], on coche la case *Voltage Clamp* et on ferme le panneau. Dans le panneau accessible du menu [*Param/Noise & clamping*], on met la valeur de *Holding potential* à –50 mV (cela fixe la valeur de base du potentiel de membrane) et la valeur de *Command pote* à –20 mV (cela donne la valeur à maintenir constante au-dessus du potentiel de base).
On constate que les valeurs de INa i Ik se modifient. Si on dessinait la somme, on constaterait que la courbe a la forme de la courbe verte de la figure 2.10.
Là, on n'a pas de potentiel d'action car on modifie le courant injecté pour maintenir le potentiel de membrane constant. Faites varier les différentes valeurs de potentiel de commande et de conductance Na et K. Regardez ce qui se passe.
Décocher ensuite la case *Voltage clamp* et cocher la case *Current clamp* (fonctionnement normal).

Manipulation 11. Effet du blocage de canaux ioniques

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Effet du blocage de canaux ioniques.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence séparée des canaux Na et K en bloquant sélectivement le canal sodique par du TTX et potassique par du TEA.
On simule l'injection de ces substances en les activant à partir du menu [*Drugs*].
Regarder l'effet de chaque substance et des deux simultanément en les mettant à *Yes* ou *No*.

Manipulation 12. Le potentiel d'inversion

Ouvrir le simulateur G_neuron.
Le potentiel d'inversion.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence du potentiel d'équilibre d'un ion sur l'effet d'une synapse en fonction de la valeur du potentiel de membrance.
Restez avec les valeurs de conductance à leurs valeurs par défaut (celles observées sur le neurone typique), et remettre le bruit SD à 0.
Dans le panneau accessible à partir du menu [*PSP & experiment*], mettre 1 bouton synaptique, et valider avec [OK]. Dans le panneau qui apparaît, déplacer le temps d'arrivée avec le curseur vers 50 ms (50 % du graphe), puis sélectionnez [*neurotransmitor*] l'acétylcholine comme neurotransmetteur excitateur. Ensuite, augmentez progressivement le poids synaptique (*PSP weight*) avec le [+] et validez avec [OK]. Constatez l'apparition d'EPSP. On simule l'arrivée d'un potentiel d'action sur la membrane du neurone via un transmetteur chimique excitateur. Changez de neurotransmetteur et mettez du GABA. Constatez l'IPSP.
Changez maintenant le potentiel d'équilibre de l'ion (potentiel dit de réversion) et observez que, selon la valeur du potentiel de membrane, la synapse devient excitatrice ou inhibitrice. Ce qui compte est la valeur du potentiel de membrane, relativement au potentiel d'équilibre de l'ion.

Manipulation 13. La forme du potentiel d'action

Ouvrir le simulateur G_neuron.
La forme du potentiel d'action.
En utilisant le simulateur G_neuron, on peut voir l'influence des différents paramètres de l'équation de Hodgkin-Huxley sur la forme du potentiel d'action.
Dans le panneau de droite du bas [*Conductance models*], en activant la bouton *Act/Inact params*, on ouvre un panneau permettant de régler les paramètres d'activation (m) et d'inactivation (h) des canaux de chaque conductance. (Préalablement, sélectionner dans la liste des conductances de droite.)

Manipulation 14. La fréquence du potentiel d'action

Ouvrir le simulateur G_neuron.
La fréquence du potentiel d'action.
En utilisant le simulateur G_neuron (on laisse les valeurs par défaut), on va augmenter le potentiel de membrane, en injectant un courant continu en agissant sur le potentiomètre.
On constate que, pour une certaine valeur de voltage injecté, on obtient un potentiel d'action immédiatement maximal, et que si l'on augmente plus le voltage, on ne change pas la taille des potentiels d'action, mais seulement leur fréquence.
Dans le panneau accessible du menu [*Param/Noise & clamping Noise sd*] (déviation standard du bruit), autrement dit intensité du bruit, on mettra une valeur 0,5, 1, 2, ce qui ajoute sur la membrane du bruit synaptique. En pratique, la membrane n'est jamais au repos, et se présente plutôt telle que vous la voyez là. Regardez ce qui se passe.
Fermer le simulateur G_neuron (Menu *Files/Quit*).

Pour les manipulations 15 à 30 du chapitre 4 qui concernent les circuits et réseaux de neurones, il vous suffit d'accéder au site Elsevier Masson dont l'adresse se trouve à l'intérieur de la couverture de cet ouvrage.

Ces manipulations se font en utilisant la station de neurobiologie numérique XNBC. De ce fait, elles sont plus complexes car elles impliquent de définir d'abord un

neurone type (on prendra un neurone de type phénoménologique avec P_neuron), d'en assembler plusieurs en réseau avec le générateur de réseau, de simuler l'ensemble, et de donner des stimulations, puis de visualiser le résultat. Afin de faciliter ces opérations, des fichiers de paramétrage sont proposés pour chaque manipulation, afin d'arriver directement à la simulation. Bien sûr, ils peuvent être modifiés pour expérimenter et voir ce qui se passe lorsque l'on change certains paramètres.

En cas de problème avec le site d'Elsevier Masson, le simulateur XNBC, open source et distribué sous la licence GPL, est disponible sur le site sourceforge (https://sourceforge.net/projects/xnbc/).

Le simulateur est également disponible sur http://ticemed_sa.upmc.fr/livre_neurophysiol/simulations.html

Glossaire

Ce glossaire donne la définition de plus de 380 mots ou locutions, dont certains ne sont définis que dans ce glossaire afin de ne pas surcharger le texte. On s'y reportera donc avantageusement en cas d'oubli ou d'incertitude sur la signification d'un mot. Comme la langue anglaise est omniprésente dans le monde de la communication scientifique et médicale, il est capital de connaître l'équivalent anglo-saxon des mots de la neurophysiologie, qui sont parfois très différents des mots français. C'est pourquoi nous avons inclus entre parenthèses dans ce glossaire la traduction anglaise des mots décrits.

Absence (*absence*) : suspension brève de la conscience, caractérisée sur l'EEG par une décharge bilatérale, synchrone et symétrique de pointes-ondes à 3 Hz.

Acétylcholine (*acetylcholin*) : neurotransmetteur des synapses motrices, des ganglions autonomes et de certaines synapses centrales ; se lie à deux types de récepteurs, les récepteurs nicotiniques qui sont des canaux ioniques activés par un ligand et les récepteurs muscariniques qui sont couplés à des protéines G.

Activation (*activation*) : ouverture de canaux ioniques, dépendante du temps, en réponse à un stimulus, généralement une dépolarisation de la membrane.

Adrénaline (*adrenalin*) : catécholamine à action hormonale mais aussi neurotransmetteur se liant à des récepteurs adrénergiques et couplés à des protéines G.

Afférence (*afference*) : voie nerveuse conduisant l'information vers le système nerveux central, ou vers le centre nerveux ou l'organe considéré.

Afférent (*afferent*) : qui apporte substance ou information vers l'organe considéré (neurones afférents, vaisseaux afférents).

Agnosie (*agnosia*) : incapacité de reconnaître des objets et/ou de les nommer.

Agoniste (*agonist*) : molécule qui se fixe à un récepteur et l'active. On distingue les agonistes complets qui sont capables d'activer le récepteur jusqu'à l'effet maximal et les agonistes partiels qui induisent une activation limitée du récepteur, ce qui explique la survenue d'un effet plafond lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Aire de Broca (*Broca area*) : aire du lobe frontal gauche spécialisée dans la production du langage.

Aire de Wernicke (*Wernicke area*) : aire corticale située dans la région supérieure et postérieure du lobe temporal gauche intervenant dans la compréhension du langage entendu et de la lecture.

Akinésie (*akinesy*) : perte, ou lenteur anormale, des mouvements.

Alexie (*alexia*) : incapacité de lire.

Alpha (*alpha*) : rythme cortical de 8 à 12 Hz, observé chez les sujets relaxés.

Amnésie (*amnesia*) : incapacité d'apprendre ou de récupérer des informations.

Amnésie antérograde (*anterograde amnesia*) : incapacité d'apprendre de nouvelles informations.

Amnésie rétrograde (*retrograde amnesia*) : perte de souvenirs anciens acquis avant un traumatisme.

Amygdala (*amygdala*) : complexe nucléaire du lobe temporal faisant partie du système limbique ; ses fonctions principales concernent les activités végétatives, émotionnelles et sexuelles.

Anosmie (*anosmia*) : perte du sens de l'odorat.

Anse de Meyer (*Meyer's loop*) : fraction des radiations optiques contournant ventralement la partie caudale du lobe temporal.

Antérieur (*anterior*) : vers l'avant ; parfois utilisé comme synonyme de « rostral » ou de « ventral ».

Antérograde (*anterograde*) : dans un neurone : sens de la progression naturelle du potentiel d'action et de certains flux axoplasmiques, c'est-à-dire du soma vers les branches terminales de l'axone.

Aphasie (*aphasia*) : incapacité de comprendre et/ou de produire le langage, après une lésion des aires corticales du langage (ou des fibres qui les relient).

Aphasie de Broca (*Broca's aphasia*) : trouble de la production du langage dû à une atteinte de l'aire de Broca.

Aphasie de Wernicke (*Wernicke's aphasia*) : difficulté de compréhension du langage écrit ou parlé résultant d'une lésion de l'aire de Wernicke.

Apprentissage (*learning*) : processus par lequel le système nerveux acquiert de nouvelles informations.

Aqueduc de Sylvius (*cerebral aqueduct*) : partie du système des ventricules connectant le troisième et le quatrième ventricule.

Arachnoïde (*arachnoid*) : l'une des trois enveloppes du cerveau qui constituent les méninges, l'arachnoïde est située entre la dure-mère et la pie-mère.

Aréflexie (*areflexia*) : disparition d'un réflexe tendineux.

Astrocyte (*astrocyte*) : l'une des trois catégories principales de cellules gliales du système nerveux central ; ils jouent un rôle important dans la régulation du milieu ionique des neurones et, occasionnellement, dans la recapture des neurotransmetteurs.

Ataxie (*ataxia*) : incapacité d'exécuter des mouvements coordonnés.

Athétose (*athetosis*) : mouvements involontaires lents de torsion des membres en relation avec des troubles de fonctionnement des noyaux gris centraux.

Atrophie (*atrophy*) : dégénérescence.

Axone (*axon*) : prolongement cytoplasmique du neurone, ramifié à son extrémité, destiné à établir des synapses avec d'autres neurones ou les fibres musculaires. Il conduit les potentiels d'action du soma jusqu'à une cellule cible et les précurseurs des neurotransmetteurs jusqu'au bouton synaptique. Il est le siège de flux de différentes autres substances dans le sens antérograde et rétrograde.

Barrière hématoencéphalique (*blood-brain barrier*) : barrière formée par des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, qui empêche la diffusion entre l'espace vasculaire et l'espace cérébral.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Bâtonnet (*rod*) : photorécepteur spécialisé dans la vision noir et blanc et en éclairement faible.
Bêta (*beta*) : rythme cortical, rapide, supérieur à 12 Hz, témoin d'un état de veille attentive.
Bourgeon du goût (*taste bud*) :structure de la langue et du pharynx contenant les cellules gustatives.
Bouton synaptique (*synaptic terminal or synaptic knob*) : terminaison renflée de l'axone établissant un contact synaptique dans les synapses chimiques.
Bradykinésie (*bradykinesia*) : lenteur des mouvements.
Bruit (*noise*) : perturbations venant se superposer au signal normal. Il peut être aléatoire, blanc (sans fréquence préférentielle) ou coloré (avec une fréquence préférentielle).
Bulbe olfactif (*olfactive bulb*) : relais olfactif recevant les axones des nerfs olfactifs (première paire de nerfs crâniens) et transmettant ses informations aux centres supérieurs par l'intermédiaire des pédoncules olfactifs (ou bandelettes olfactives).
Bulbe rachidien (*medulla*) : partie caudale du tronc cérébral entre le pont et la moelle épinière.
CA1, CA3 (CA signifiant corne d'Ammon) (*CA1, CA3, Ammon horn*) : couche de neurones de l'hippocampe impliquée dans la potentialisation à long terme.
Canaux ioniques (*ionic channels*) : protéines transmembranaires formant des pores perméables à certains ions lorsque ces pores sont ouverts.
Canaux semi-circulaires (*semicircular ducts*) : organes récepteurs vestibulaires disposés dans les trois plans de l'espace capables de mesurer les accélérations des mouvements de la tête dans l'espace.
Cataplexie (*cataplexy*) : chute brutale du tonus musculaire.
Catécholamine (*cathecholamin*) : nom donné aux molécules contenant un catéchol et un groupement amine ; les catécholamines comprennent notamment des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline.
Caudal (*caudal*) : qualifie l'extrémité opposée à l'extrémité céphalique (du latin *cauda* : queue).
Cellule amacrine (*amacrin cell*) : catégorie d'interneurones de la rétine impliqués dans l'adaptation à la lumière, la détection des objets en mouvement et l'amplification des signaux faibles. Il en existe trois grands types (AI, AII et D) et de nombreuses sous-catégories.
Cellule bipolaire (*bipolar cell*) : neurones de la rétine intercalés entre les terminaisons des photorécepteurs et les dendrites des cellules ganglionnaires.
Cellule ciliée externe et interne (*hairy cell*) : cellule sensorielle de l'oreille interne qui permet la transduction d'un déplacement mécanique en signal nerveux.
Cellule de Purkinje (*Purkinje neuron*) : neurone efférent du cortex cérébelleux caractérisé par un arbre extrêmement ramifié.
Cellule de Schwann (*Schwann cell*) : cellule non excitable du système nerveux périphérique qui entoure les axones de gros diamètre d'un enroulement d'une double épaisseur de membrane accolée sans cytoplasme dénommée myéline.
Cellule en corbeille (*basket cell*) : neurone du cortex cérébelleux dont les axones forment des arborisations terminales en corbeille autour du corps cellulaire de la cellule de Purkinje.
Cellule ganglionnaire (*ganglionar cell*) : troisième cellule de la voie visuelle directe de la rétine dont l'axone forme le nerf optique.
Cellule horizontale (*horizontal cell*) : neurone de la rétine assurant des interactions latérales entre les terminaisons des photorécepteurs et les dendrites des cellules bipolaires.
Cellule mitrale (*mitral cell*) : type principal de neurone efférent du bulbe olfactif.
Cellules épendymaires (*ependymar cells*) : cellules épithéliales tapissant le système ventriculaire.
Céphalique (*cephalic*) : qui se rapporte à la tête.
Cerveau (*brain*) : partie la plus volumineuse et la plus développée de l'encéphale, composée de deux hémisphères cérébraux.
Cerveau antérieur (*anterior brain*) : partie antérieure du cerveau provenant du prosencéphale (télencéphale et diencéphale) et comprenant notamment les hémisphères cérébraux.
Cervelet (*cerebellum*) : structure nerveuse reliée au pont impliquée dans la coordination motrice, l'équilibre et la posture.
Champ récepteur (*receptor field*) : territoire cutané susceptible de déterminer l'excitation d'un récepteur.
Chiasma optique (*optic chiasma*) : jonction des deux nerfs optiques, située à la base du cerveau. C'est à ce niveau que les axones provenant de la rétine nasale croisent la ligne médiane alors que les axones provenant de la rétine temporale restent du même côté.
Cholinergique (*cholinergic*) : qualifie une transmission synaptique faisant intervenir la libération d'acétylcholine.
Chorée (*chorea*) : secousses involontaires de la face ou des parties proximales des membres en relation avec une lésion des noyaux gris centraux.
Citernes (*cisterns*) : territoires relativement étendus, remplis de liquide céphalorachidien et situés dans l'espace sous-arachnoïdien.
Cochlée (*cochlea*) : structure osseuse en colimaçon, de l'oreille interne, contenant les cellules ciliées responsables de la transduction des vibrations aériennes produites par les sons en influx nerveux.
Codage neuronal (*neural coding*) : manière dont les informations sensorielles ou motrices sont codées par les neurones. Il caractérise la relation entre l'entrée (le stimulus) et la sortie (la réponse) du neurone.
Cognitif (*cognitive*) : qualifie les processus par lesquels un organisme acquiert des informations sur l'environnement et les élabore pour adapter son comportement : décision, formation de concepts, langage, mise en mémoire, pensée, perception, raisonnement.
Collatérale (*collateral*) : ramification d'un axone, d'un nerf ou d'un vaisseau sanguin.
Colliculus inférieurs (*inferior colliculus*) : petites éminences bilatérales à la surface dorsale du mésencéphale, intervenant dans le traitement des messages auditifs (synonyme : tubercules quadrijumeaux postérieurs).
Colliculus supérieurs (*superior colliculus*) : structures à plusieurs couches constituant le toit du mésencéphale ; elles jouent un rôle important dans la motricité de la tête et des yeux (synonyme : tubercules quadrijumeaux antérieurs).
Colonnes de dominance oculaire (*ocular dominance columns*) : organisation, dans le cortex visuel strié de certaines espèces de mammifères, des terminaisons issues du corps genouillé latéral du thalamus, faisant apparaître un regroupement des afférences selon l'œil d'origine.
Colonnes dorsales (*dorsal columns*) : faisceaux ascendants de la moelle épinière acheminant jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales, les informations tactiles ou proprioceptives en provenance des neurones de premier ordre situés dans les ganglions rachidiens (synonyme : cordons postérieurs).
Complexe K (*K complex*) : onde lente biphasique, identifiée au cours du stade 2 du sommeil et souvent évoquée après un stimulus sensoriel.
Comportement (*behavior*) : ensemble des manifestations émises par un organisme, visibles ou audibles, objectivement observables.
Conductance (*conductance*) : la conductance est l'inverse de la résistance. Les changements de conductance membranaires sont dus à l'ouverture et à la fermeture des canaux ioniques.

Conduction saltatoire (*saltatory conduction*) : mécanisme de propagation des potentiels d'action dans les fibres myélinisées ; ainsi nommé du fait que le potentiel d'action « saute » d'un nœud de Ranvier à l'autre. Les potentiels d'action ne peuvent être produits qu'à ces endroits dépourvus de myéline.
Cône (*cone*) : photorécepteur ayant une sensibilité spécifique à certaines longueurs d'ondes et permettant une acuité visuelle élevée. Impliqué dans la vision des couleurs.
Consolidation (*consolidation*) : capacité de stocker de nouvelles informations dans la mémoire à long terme.
Controlatéral (*controlateral*) : du côté opposé.
Convergence (*convergence*) : innervation d'une cellule cible par les axones de plus d'un neurone.
Cordon (*column or tract*) : nom particulier donné à certains faisceaux (voir ce mot) dans la moelle épinière.
Corne dorsale (*dorsal horn*) : partie dorsale de la substance grise de la moelle qui contient des neurones qui traitent les informations sensorielles.
Corne ventrale (*ventral horn*) : partie ventrale de la substance grise de la moelle, où sont situés les motoneurones spinaux.
Coronal (*coronal*) : qualifie un plan de coupe du cerveau parallèle à la scissure coronale (synonyme : plan frontal).
Corps genouillé latéral (CGL) (*lateral geniculate nucleus [LGN]*) : noyau thalamique sur lequel se terminent les axones des cellules ganglionnaires de la rétine et appartenant à la voie visuelle primaire (voie rétino-géniculo-striée).
Corps genouillé médian (CGM) (*medial geniculate nucleus [MGN]*) : relais thalamique des informations auditives.
Corps mamillaires (*mammilary bodies*) : petits renflements de la surface ventrale du diencéphale faisant fonctionnellement partie de l'hypothalamus caudal.
Corpuscule de Meissner (*Meissner's corpuscle*) : mécanorécepteur cutané encapsulé, spécialisé dans la détection de la pression et du tact léger.
Corpuscule de Pacini (*Pacini's corpuscle*) : mécanorécepteur encapsulé, spécialisé dans la détection des vibrations à fréquence élevée.
Cortex (*cortex*) : substance grise superficielle des hémisphères cérébraux et du cervelet où se trouvent les corps cellulaires des neurones de l'encéphale.
Cortex associatif (*associative cortex*) : défini par exclusion comme les aires corticales qui ne font pas partie des cortex moteur ou sensitif primaire.
Cortex auditif primaire (*primary auditory cortex*) : cortex appelé aire A1, situé à la partie supérieure du lobe temporal et où convergent les axones des neurones du corps genouillé médian.
Cortex cérébelleux (*cerebellar cortex*) : substance grise superficielle du cervelet.
Cortex cérébral (*cerebral cortex*) : substance grise superficielle des hémisphères cérébraux.
Cortex préfrontal (*prefontal cortex*) : région corticale du lobe frontal située en avant des aires corticales motrices primaires et associatives, intervenant dans la planification des comportements cognitifs complexes ainsi que dans l'expression de la personnalité et des comportements sociaux adaptés.
Cortex prémoteur (*premotor cortex*) : aires corticales du lobe frontal situées en avant du cortex moteur primaire, intervenant dans la planification ou la programmation des mouvements volontaires.
Cortex somesthésique (*somesthesic cortex*) : aires corticales traitant les informations sensorielles en provenance de la surface du corps, des tissus sous-cutanés, des muscles et des articulations ; situé principalement sur la berge postérieure du sillon central et dans le gyrus postcentral.
Cortex visuel primaire (*primary visual cortex*) : aussi appelé « cortex strié », situé dans le lobe occipital, correspondant à l'aire 17 de Brodmann.
Courant postsynaptique (*postsynaptic current*) : courant produit dans un neurone postsynaptique par la liaison avec son récepteur d'un neurotransmetteur libéré par un neurone présynaptique.
Crête ampullaire (*ampulla*) : épithélium sensoriel des canaux semi-circulaires contenant les cellules ciliées.
Cupules (*cupulla*) : structures gélatineuses des canaux semi-circulaires dans lesquelles sont insérées les cellules ciliées.
Débit sanguin cérébral (DSC) (*cerebral blood flow [CBF]*) : volume de sang irrigant le cerveau par unité de temps. Par extension, terme générique désignant l'ensemble des éléments de la circulation sanguine au niveau du cerveau et sa régulation.
Décussation (*decussation*) :croisement de la ligne médiane par un faisceau de fibres.
Delta (*delta*) : rythme d'origine corticale, lent, de fréquence inférieure à 4 Hz.
Démence (*demence*) : perte des facultés mentales.
Démyélinisation (*demyelinisation*) : dégénérescence de la myéline entourant les axones.
Dendrite (*dendrite*) : expansion cytoplasmique arborisée du neurone où s'établissent les contacts synaptiques.
Dénervation (*denervation*) : suppression de l'innervation d'un organe cible.
Dépolarisation (*depolarization*) : passage du potentiel de membrane d'une cellule à des valeurs moins négatives.
Dépression à long terme (DLT) (*long term depression [LTD]*) : diminution de l'efficacité synaptique.
Dermatome (*dermatome*) : surface cutanée innervée par les fibres sensitives d'un seul nerf rachidien.
Désinhibition (*desinhibition*) : organisation de cellules excitatrices et inhibitrices en un circuit qui produit en sortie une excitation par inhibition transitoire de neurones à activité inhibitrice tonique.
Diencéphale (*diencephal*) : partie du cerveau située juste en avant du mésencéphale et comprenant le thalamus et l'hypothalamus.
Disque de Merkel (*Merkel's disk*) : mécanorécepteur cutané encapsulé, spécialisé dans la détection de la pression et du tact léger.
Distal (*distal*) : le plus éloigné du point de référence (le contraire de proximal).
Divergence (*divergence*) : innervation de cellules cibles multiples par ramification d'un axone.
Dopamine (*dopamine*) : neurotransmetteur du groupe des catécholamines.
Dorsal (*dorsal*) : du côté du dos.
Douleur (*pain*) : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire existante ou potentielle.
Dure-mère (*dura*) : membrane épaisse et résistante recouvrant l'encéphale et la moelle ; c'est la plus externe des trois méninges, les deux autres étant la pie-mère et l'arachnoïde.
Dynorphines (*dynorphins*) : catégorie de peptides opioïdes endogènes.
Dysarthrie (*dysarthria*) : difficulté d'élocution due à une atteinte des centres moteurs qui commandent les muscles phonatoires.
Dystonie (*dystonia*) : tonus musculaire anormal.
Efférent (*efferent*) : se dit d'une voie qui conduit une substance ou une information hors du centre nerveux ou de l'organe considéré, ou de ce qui se dirige hors du système nerveux central (activité nerveuse efférente).

Électroencéphalogramme (EEG) (*electroencephalogram [EEG]*) : enregistrement de l'activité corticale au moyen d'électrodes de surface positionnées selon un standard international.
Électromyogramme (*electromyogram*) : techniques d'étude de l'activité électrique des nerfs et des muscles.
Empan mnésique (*memory span*) : unité de stockage au niveau de la mémoire, de 6 à 9 items selon les langues.
Encéphalopathie (*encephalopathy*) : maladie de l'encéphale.
Endolymphe (*endolymphe*) : liquide riche en potassium, contenu dans le canal cochléaire et dans le labyrinthe membraneux, qui baigne l'extrémité apicale des cellules ciliées.
Endorphines (*endorphins*) : famille de neuropeptides qui agissent comme agonistes des récepteurs des opioïdes et qui comportent pratiquement tous la séquence Tyr-Gly-Gly-Phe.
Engramme (*engram*) : substrat physique de la mémoire.
Épendyme (*ependyma*) : revêtement épithélial du canal central de la moelle et des ventricules cérébraux.
Épinèvre (*epinevra*) : tissu conjonctif entourant les faisceaux de fibres d'un nerf périphérique.
Épithélium olfactif (*olfactive epithelium*) : épithélium pseudostratifié contenant les cellules réceptrices olfactives, des cellules de soutien et des glandes à mucus.
Équation de Goldman (*Goldman equation*) : formule mathématique donnant le potentiel d'équilibre qui s'établit de part et d'autre d'une membrane perméable à plusieurs ions.
Équation de Hodgkin-Huxley (*Hodgkin-Huxley equation*) : formule mathématique donnant l'évolution du potentiel de membrane en fonction des conductances ioniques de part et d'autre d'une membrane perméable à des ions.
Équation de Nernst (*Nernst equation*) : formule mathématique donnant le potentiel d'équilibre qui s'établit de part et d'autre d'une membrane perméable à un seul ion.
Équilibre électrochimique (*electrochemical equilibrium*) : condition dans laquelle il n'y a aucun flux ionique net au travers de la membrane du fait que les gradients de concentration des ions et les potentiels transmembranaires qui les contrebalancent s'équilibrent exactement.
Espace sous-arachnoïdien (*subarachnoid space*) : espace rempli de liquide céphalorachidien et situé entre l'arachnoïde et la pie-mère.
Facilitation (*facilitation*) : augmentation de la libération de transmetteur produite par des potentiels d'action survenant en succession rapide.
Facteur de croissance nerveux (*nerve growth factor [NGF]*) : petite protéine dimérique jouant le rôle de facteur trophique pour divers éléments nerveux.
Faisceau (*tract*) : regroupement d'axones ayant une origine et une destination communes qui définissent le nom du faisceau.
Faisceau spinothalamique (*spinothalamic tract*) : faisceau ascendant acheminant les informations thermiques et nociceptives depuis la moelle jusqu'au thalamus ; également appelé cordon antérolatéral.
Fenêtre ovale (*oval window*) : orifice entre l'oreille moyenne et l'oreille interne où la chaîne des osselets transfère l'énergie des vibrations sonores à la cochlée.
Fenêtre ronde (*round window*) : orifice de décompression de la rampe tympanique de la cochlée.
Fente synaptique (*synaptic cleft*) : espace qui sépare les membranes pré- et postsynaptiques dans les synapses chimiques.
Formation réticulaire (*reticular formation*) : enchevêtrement de neurones du tronc cérébral occupant les espaces vacants entre les noyaux cellulaires et les faisceaux d'axones.
Fornix (*fornix*) : faisceau de fibres, apparent sur la face médiane d'un hémisphère, qui connecte l'hippocampe et l'hypothalamus.
Fovéa (*fovea*) : région rétinienne située au foyer optique de l'œil et caractérisée par son acuité visuelle élevée ; comporte une forte densité de cônes et peu de bâtonnets.
Fovéola (*foveola*) : zone dépourvue de capillaires et de bâtonnets, au centre de la fovéa.
Fuseau neuromusculaire (*muscle spindle*) : organe sensoriel spécialisé de la proprioception situé dans les muscles squelettiques et mesurant leur tension.
Fuseaux de sommeil (*spindles*) : courtes bouffées de rythmes rapides, identifiées dans le stade 2 du sommeil et évoquées souvent après un stimulus sensoriel.
Ganglion (*ganglion* ; pluriel : *ganglia*) : groupe de corps cellulaires du système nerveux périphérique (par exemple ganglions rachidiens, ganglions autonomes).
Ganglion rachidien (*spinal ganglia*) : ganglion situé sur chaque racine dorsale et regroupant les corps cellulaires des neurones sensitifs dont les axones forment cette racine (synonyme : ganglions spinaux ou ganglions sensitifs).
Ganglion sensitif (*sensitive ganglion*) : voir *ganglion rachidien.*
Ganglion spinal (*spinal ganglion*) : voir *ganglion rachidien.*
Glie (névroglie) (*glia, nevroglia*) : tissu conjonctif spécialisé du système nerveux central, composé d'oligodendrocytes, d'astrocytes, de cellules épendymaires et de microglie.
Glomérules (*glomerulus*) : condensation de neuropiles dans les bulbes olfactifs ; les glomérules sont constitués des dendrites des cellules mitrales, des terminaisons des neurones récepteurs olfactifs ainsi que des expansions d'interneurones locaux.
Grand mal (*grand mal seizure*) : épilepsie s'exprimant par des crises tonicocloniques généralisées accompagnées d'une morsure latérale de la langue, d'une perte des urines. Ces crises n'ont pas de prodrome et sont suivies d'une phase comateuse et d'une amnésie postcritique.
Gyrus (*gyrus*) : bourrelet d'un repli cérébral ; entre ces bourrelets, les dépressions portent le nom de sillons (ou sulcus).
Habituation (*habituation*) : apprentissage consistant à ignorer un stimulus dépourvu de sens pour le sujet.
Hallucination (*hallucination*) : perception d'un phénomène sans base réelle.
Hélicotrème (*helicotrema*) : ouverture de l'apex de la cochlée faisant communiquer la rampe vestibulaire et la rampe tympanique.
Hémianopsie (*hemianopsia*) : perte de la vue affectant une moitié du champ visuel (par exemple hémianopsie bitemporale).
Hémiparésie (*hemiparesia*) : déficit moteur partiel d'un hémicorps.
Hémiplégie (*hemiplegia*) : déficit moteur complet d'un hémicorps controlatéral à la lésion corticale.
Hétérolatéral (*heterolateral*) : du côté opposé.
Hippocampe (*hippocampus*) : structure corticale du lobe temporal médian, impliquée dans la mémoire chez l'homme.
Histogramme post- ou péristimulus (*post- or peristimulus histogram*) : histogramme indiquant la fréquence de décharge d'un neurone après (post-) ou avant et après (péri-) un stimulus répétitif. Il est obtenu par la sommation des événements précédant et suivant (péri-) ou seulement suivant (post-) le stimulus.
Homolatéral : du même côté (*voir ipsilatéral*).
Huntington (chorée de) (*Huntington's disease*) : maladie hérédodégénérative de certains noyaux gris entraînant une chorée (voir ce mot) et une démence (voir ce mot).
Hyperalgésie (*hyperalgesia*) : augmentation de la sensibilité à la douleur.
Hyperréflexie (*hyperreflexia*) : augmentation anormale de l'activité réflexe.

Hypertonie (*hypertony*) : augmentation du tonus musculaire.
Hypertrophie (*hypertrophy*) : grossissement anormal d'un organe ou d'un tissu.
Hypnogramme (*hypnogram*) : reconstitution graphique des différents stades du sommeil, après un enregistrement d'une nuit complète.
Hypophyse (*pituitary gland*) : glande endocrine formée d'un lobe antérieur comprenant divers types de cellules sécrétrices et d'un lobe postérieur vers lequel sont acheminés les neuropeptides sécrétés par les neurones de l'hypothalamus.
Hypothalamus (*hypothalamus*) : ensemble de noyaux de petite taille, situés dans le diencéphale, et régulant un grand nombre d'activités physiologiques et comportementales parmi lesquelles : le contrôle de la température, l'activité sexuelle, la reproduction et les comportements d'attaque et de défense.
Hypotonie (*hypotony*) : diminution anormale du tonus musculaire.
Imagerie par résonance magnétique (IRM) (*magnetic resonance imaging [MRI]*) : technique d'imagerie médicale mettant en jeu des champs magnétiques très intenses.
In silicio (*in silicio*) : désigne l'étude d'un processus biologique en neurobiologie numérique sur ordinateur (littéralement « dans le silicium »).
In vitro (*in vitro*) : désigne l'étude d'un processus biologique hors de l'organisme (littéralement « dans un [récipient] de verre »).
In vivo (*in vivo*) : désigne l'étude d'un processus biologique sur un organisme vivant (littéralement « sur le vivant »).
Inactivation (*inactivation*) : fermeture des canaux ioniques, dépendante du temps, en réponse à un stimulus tel qu'une dépolarisation de la membrane.
Infundibulum (*infundibulum*) : partie initiale de la tige pituitaire (littéralement « entonnoir ») assurant la liaison entre l'hypothalamus et l'hypophyse.
Innervation (*innervation*) : désigne tout contact synaptique avec une cible.
Insula (*insula*) : partie du cortex cérébral enfouie dans la profondeur de la scissure de Sylvius.
Intégration (*integration*) : sommation, par les cellules postsynaptiques, des changements de conductance synaptique, excitateurs ou inhibiteurs.
Interneurone (*interneuron*) : neurone interposé entre d'autres neurones dans les circuits ou les réseaux neuronaux.
Intervalle inter-*spike* (*interspike interval*) : temps séparant deux potentiels d'action.
Ipsilatéral (*ipsilateral*) : du même côté.
Jonction serrée (*tight junction*) : jonction spécialisée entre cellules empêchant la plupart des molécules de traverser ces cellules.
Junction neuromusculaire (*motor-end plate or neuromuscular junction*) : synapse que fait un axone moteur avec une fibre musculaire squelettique.
Kinesthésie (*kinesthesy*) : perception du mouvement.
Kinocil (*kinocilium*) : voir kinocilium.
Kinocilium (*kinocilium*) : au sein de plusieurs cils, c'est le stéréocil principal, plus long, servant de référence spatiale pour les autres. On le trouve entre autres au niveau des cellules ciliées vestibulaires et cochléaires. Aussi appelé kinocil.
Labyrinthe (*labyrinth*) : ensemble des canaux interconnectés qui forment la structure réceptrice principale du système vestibulaire.
Lemnisque médian (*medial lemnis*) : faisceau de fibres du tronc cérébral véhiculant les informations tactiles depuis les noyaux des colonnes dorsales jusqu'au thalamus.
Lésion (*lesion*) : altération de la structure ou de la forme d'un tissu par un processus pathologique ou traumatique.
Liquide céphalorachidien (LCR) (*cerebrospinal fluid [CSF]*) : liquide aqueux limpide entourant l'encéphale et la moelle épinière.
Lobe frontal (*frontal lobe*) : l'un des quatre lobes du cerveau ; comprend l'ensemble du cortex situé en avant de la scissure de Rolando (ou sillon central) et au-dessus de la scissure de Sylvius.
Lobe limbique (*limbic lobe*) : cortex situé au-dessus du corps calleux, sur la face médiane des hémisphères cérébraux et formant le contingent cortical du système limbique.
Lobe occipital (*occipital lobe*) : lobe postérieur des hémisphères cérébraux, essentiellement consacré à la vision.
Lobe pariétal (*parietal lobe*) : lobe du cerveau situé entre le lobe frontal, à l'avant, et le lobe occipital, à l'arrière, où se projettent les voies sensitives.
Lobe temporal (*temporal lobe*) : lobe des hémisphères cérébraux situé au-dessous de la scissure de Sylvius, où se projettent les voies auditives.
Macula (*macula*) : région centrale de la rétine ou se trouve la fovéa (ce terme vient du latin *macula lutea,* c'est-à-dire tache jaune, donné à cette région à cause de son aspect jaunâtre quand on l'examine à l'ophtalmoscope). Le terme de macula s'applique également aux épithéliums sensoriels des organes otolithiques.
Maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease*) : démence caractérisée par des troubles mnésiques puis une détérioration des autres fonctions cognitives, en rapport avec des lésions débutant dans les régions hippocampiques et s'étendant à tout le cortex associatif.
Maladie de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob's disease*) : maladie à prions faisant partie des encéphalopathies spongiformes. C'est une démence d'évolution subaiguë associée à des myoclonies. La maladie de la « vache folle » en fait partie.
Maladie de Parkinson (*Parkinson's disease*) : dégénérescence des neurones du locus niger des noyaux gris centraux entraînant une akinésie (voir ce mot), une rigidité (voir ce mot) et des tremblements (voir ce mot).
MCH (*melanin concentrating hormone*) : hormone de l'hypothalamus latéral, inhibant l'éveil.
Médian (*medial*) : situé à proximité du plan médiosagittal.
Membrane basilaire (*basilar membrane*) : membrane formant le plancher du canal cochléaire et sur laquelle sont situées les cellules ciliées cochléaires.
Membrane tectoriale (*tectorial membrane*) : lame fibreuse recouvrant la surface apicale des cellules ciliées cochléaires ; produit un mouvement de cisaillement des stéréocils lors des déplacements de la membrane basilaire.
Membrane tympanique (*tympanic membrane*) : membrane située entre le conduit auditif et l'oreille moyenne ; ordinairement appelée tympan.
Mémoire (*memory*) : stockage et/ou récupération des informations acquises.
Mémoire à court terme (*short term or working memory*) : capacité de garder des informations pendant des périodes de quelques secondes à quelques minutes.
Mémoire à long terme (*long term memory*) : stockage d'informations pendant des semaines voire toute une vie.
Mémoire déclarative (*explicit memory*) : mémoire des souvenirs évoqués consciemment et exprimés par le langage.
Mémoire procédurale (*implicit memory*) : mémoire des aptitudes motrices ou des comportements évoqués inconsciemment.
Méninges (*meninges*) : enveloppes externes de l'encéphale et de la moelle épinière, comprenant la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère.

Mésencéphale (*mesencephalon*) : étymologiquement, cerveau moyen, cerveau intermédiaire. La partie la plus rostrale du tronc cérébral, caractérisée par les colliculus supérieurs et inférieurs, sur la face dorsale, et, sur la face ventrale, par les pédoncules cérébraux.
Microglie (*microglia*) : l'un des trois types de glie du système nerveux central ; il intervient principalement pour réparer les lésions provoquées par un traumatisme des éléments nerveux.
Moelle épinière (*spinal cord*) : partie du système nerveux central en forme de cordon, s'étendant de l'extrémité inférieure du tronc cérébral (bulbe rachidien) jusqu'au cône terminal.
Monoamines (ou amines biogènes) (*monoamines*) : classe de neurotransmetteurs ne comportant qu'un groupement amine ; les monoamines comprennent les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), la sérotonine et l'histamine.
Morphine (*morphine*) : alcaloïde d'origine végétal (opium) possédant des propriétés analgésiques.
Mort cérébrale (*brain death*) : disparition de l'activité corticale mais maintien des fonctions végétatives.
Motoneurone (*motoneuron*) : neurone contrôlant la contraction musculaire. Les motoneurones primaires constituent le cortex cérébral sensitivomoteur et leurs axones le faisceau corticospinal. Les motoneurones secondaires ont leur corps cellulaire dans les noyaux moteurs du tronc cérébral et dans la corne antérieure de la moelle épinière. Leurs axones innervent les jonctions neuromusculaires.
Myasthénie (*myastheny*) : maladie auto-immune des récepteurs à l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire, causant une fatigue musculaire.
Mydriase (*mydriasis*) : dilatation de la pupille par contraction tonique du muscle radial de l'iris.
Myéline (*myelin*) : enroulement à plusieurs épaisseurs que forment, autour de plusieurs axones, les oligodendrocytes ou les cellules de Schwann. La myélinisation augmente la vitesse de conduction des axones.
Myélinisation (*myelinisation*) : processus par lequel les cellules gliales s'enroulent autour des axones et forment plusieurs épaisseurs de membrane gliale isolant électriquement l'axone. Cela augmente la vitesse de propagation des potentiels d'action.
Myosis (*myosis*) : contraction tonique pupillaire.
Narcolepsie (*narcolepsy*) : accès de sommeil paradoxal diurne.
Néocortex (*neocortex*) : cortex à six couches recouvrant la majeure partie des hémisphères cérébraux.
Nerf (*nerve*) :ensemble d'axones périphériques réunis en faisceau et suivant un trajet commun.
Nerf optique (*optic nerve*) : nerf de la deuxième paire de nerfs crâniens, formé par les axones des cellules ganglionnaires de la rétine et s'étendant de l'œil au chiasma optique.
Nerfs crâniens (*cranial nerves*) : les douze paires de nerfs acheminent des informations sensorielles en direction de l'encéphale (ou, pour certains, des commandes motrices en provenance de l'encéphale).
Neurite (*neurite*) : ramification neuronale (terme utilisé quand le prolongement en question peut être aussi bien un axone qu'une dendrite, comme c'est le cas pour les ramifications des cellules nerveuses en culture).
Neurone (*neuron*) : cellule excitable du système nerveux capable de générer et de propager des potentiels d'action dans son axone.
Neurone primaire (*primary neuron*) : neurone reliant directement les muscles, les glandes et les organes des sens au système nerveux central.
Neurones de deuxième ordre (*second order neurons*) : neurones de projection d'une voie sensorielle, situés entre le neurone récepteur primaire et les neurones de troisième ordre.
Neuropathie (*neuropathy*) : maladie des axones et/ou des cellules de Schwann du système nerveux périphérique.
Neuropeptides (*neuropeptides*) : terme général désignant un nombre important de peptides ayant une fonction de neurotransmetteur ou de neurohormone.
Neurotransmetteur (*neurotransmittor*) : substance chimique stockée dans des vésicules à l'extrémité axonale et libérée dans la fente synaptique par l'arrivée du potentiel d'action pour transmettre des informations d'une cellule nerveuse à une autre.
Névroglie (*nevroglia*) : voir glie.
Nocicepteur (*nociceptor*) : récepteur préférentiellement sensible à un stimulus nociceptif ou à un stimulus qui deviendrait nociceptif s'il se prolongeait.
Nociceptif (stimulus) (*nociceptive*) : un stimulus est dit nociceptif s'il peut endommager des tissus sains.
Nociception (*nociception*) : sensibilité aux stimulations d'intensité élevée, susceptibles de menacer l'intégrité physique de l'organisme.
Nœuds de Ranvier (*Ranvier's node*) : espace séparant deux cellules de Schwann des neurones myélinisés au niveau duquel se situent les canaux voltage-dépendants de l'axolemme.
Noradrénaline (*noradrenalin*) : catécholamine remplissant les fonctions d'hormone et de neurotransmetteur.
Noyau (*nucleus*) : ensemble, anatomiquement distinct, de cellules nerveuses du cerveau ayant, en règle générale, une fonction particulière.
Noyau suprachiasmatique (NSC) (*suprachiasmatic nucleus*) : noyau hypothalamique, recevant des afférences rétiniennes et responsable de la synchronisation des rythmes circadiens avec l'alternance jour-nuit.
Noyaux gris centraux (*basal ganglia*) : noyaux (noyau caudé, putamen, globus pallidus, noyau sous-thalamique et substance noire) situés dans la substance blanche de la base du cerveau dans la région sous-thalamique et impliqués dans le contrôle de la motricité.
Nycthémère (*sleep-wake cycle*) : alternance jour-nuit et rythme de l'activité sociale.
Nystagmus (*nystagmus*) : mouvement lent des yeux suivi d'un retour brusque à la position initiale. Il peut être physiologique (lié au suivi d'une cible) ou pathologique (lésion vestibulaire ou neurologique – sclérose en plaques, etc.).
Ocytocine (*ocytocin*) : neuropeptide de neuf acides aminés agissant comme neurohormone et comme neurotransmetteur supposé.
Oligodendrocyte (*oligodendrocyte*) : l'un des types de cellules de la névroglie. Produit la gaine de myéline des axones du système nerveux central.
Olive inférieure (noyau olivaire inférieur) (*inferior oliva*) : important noyau du bulbe, à l'origine d'abondantes projections sur le cervelet.
Olive supérieure latérale (OSL) (*lateral superior oliva*) : structure auditive du tronc cérébral traitant les différences interauriculaires d'intensité sonore et intervenant, chez l'homme, dans la localisation des sons d'une fréquence supérieure à 3 kHz.
Olive supérieure médiane (OSM) (*medial superior oliva*) : structure auditive du tronc cérébral traitant les différences de temps interauriculaires et intervenant dans le calcul de la position d'une source sonore.
Opioïdes (*opioids*) : ensemble de substances naturelles ou synthétiques qui, comme la morphine, exercent leurs actions par l'intermédiaire des récepteurs des opioïdes (μOP3, δOP1, κOP2).

Opsine (*opsine*) : désigne les trois différents pigments photosensibles (rouge, vert, bleu) que l'on trouve dans les cônes et qui sont à la base de la vision des couleurs.
Organe voméronasal (*vomeronasal organ ou Jacobson's organ*) : organe olfactif accessoire situé à la base de la cavité nasale et dévolu à la détection des phéromones.
Papille optique (*optic papilla*) : endroit de la rétine où les axones des cellules ganglionnaires quittent la rétine pour former le nerf optique.
Paralysie (*palsy*) : déficit complet de la force musculaire.
Paraphasie (*paraphasia*) : utilisation incorrecte des mots.
Paraplégie (*paraplegy*) : paralysie ou parésie des deux membres inférieurs.
Parésie (*paresy*) : déficit partiel de la force musculaire.
Paresthésie (*paresthesy*) : sensation cutanée anormale (picotement ou fourmillement, par exemple).
Pédoncule olfactif (*lateral olfactory tract*) : faisceau formé par les axones des cellules mitrales des bulbes olfactifs et projetant sur les centres olfactifs supérieurs, principalement le cortex piriforme (synonymes : bandelette olfactive latérale, tractus olfactif latéral).
Pédoncules cérébelleux (*cerebellar peduncles*) : les trois paires de faisceaux de fibres (pédoncules inférieurs, moyens et supérieurs) par où transitent les informations en direction ou en provenance du cervelet.
Pédoncules cérébraux (*cerebral peduncles*) : volumineux faisceaux de fibres connectant le tronc cérébral aux hémisphères cérébraux.
Périlymphe (*perilymphe*) : liquide pauvre en potassium qui baigne l'extrémité basale des cellules ciliées de l'oreille interne.
Période réfractaire (*refractory period*) : période brève suivant l'émission d'un potentiel d'action, durant laquelle l'émission d'un second potentiel est impossible ou difficile.
Petit mal (*childhood absence epilepsy or petit mal seizure*) : épilepsie s'exprimant sous la forme d'absences (voir ce mot).
Phase ascendante (*ascending phase*) : phase initiale de dépolarisation du potentiel d'action provoquée par une entrée dépendante du voltage de cations tels que le Na^+ ou le Ca^{++}.
Phase d'hyperpolarisation (*hyperpolarization phase*) : fin de la phase descendante du potentiel d'action où, sous l'effet d'un efflux de cations tels les ions K^+, la membrane s'hyperpolarise et atteint un potentiel plus négatif que le potentiel de repos.
Phase d'inversion de potentiel (*potential inversion phase*) : phase ascendante formant la pointe du potentiel d'action, pendant laquelle le potentiel de membrane devient positif par suite d'une perméabilité accrue de la membrane aux cations tels que le Na^+ ou le Ca^{++}.
Phasique (*phasic*) : caractère transitoire d'une décharge de potentiels d'action en réponse à un stimulus maintenu ; s'oppose à « tonique ».
Phéromone (*pheromone*) : substance chimique émise par les animaux et les humains et qui joue notamment un rôle dans l'attraction sexuelle entre individus.
Pie-mère (*pia*) : la plus interne des trois méninges, en contact étroit avec l'encéphale et la moelle.
Plexus (*plexus*) : structure formée par un entrecroisement de nerfs (par exemple plexus brachial) ou de vaisseaux sanguins (par exemple plexus choroïdes).
Plexus choroïde (*choroid plexus*) : épithélium spécialisé du système ventriculaire, produisant le liquide céphalorachidien.
Pointes géniculo-occipitales (PGO) (*geniculo-occipital spikes*) : activité électrique cérébrale de forme particulière observée pendant le sommeil paradoxal et précédant les mouvements oculaires.
Pointes vertex (*vertex spikes*) : activité électrique cérébrale de type pointe lente, localisée au niveau du vertex et retrouvée dans le sommeil stade 2.
Polygone de Willis (*Willis circle*) : anastomose artérielle, sur la face ventrale du mésencéphale, connectant la circulation de la partie antérieure du cerveau et celle de sa partie postérieure.
Pompe à Na^+/K^+ (ou pompe à Na^+) (*Na^+/K^+ pump*) : type de pompe à ATPase localisée dans la membrane de la plupart des cellules et qui est responsable de l'accumulation intracellulaire de K^+ et de l'expulsion de Na^+.
Pompes à ions (*ionic pump*) : protéines membranaires intrinsèques utilisant une source d'énergie cellulaire pour instaurer des gradients de concentration d'ions entre les deux faces de la membrane.
Pont (*pons*) : une des trois parties du tronc cérébral, située entre le mésencéphale, en avant, et le bulbe, en arrière (synonymes : pont de Varole, protubérance annulaire).
Postérieur (*posterior*) : vers l'arrière ; quelquefois utilisé comme synonyme de caudal et/ou de dorsal.
Postsynaptique (*postsynaptic*) : qualifie l'élément d'une synapse spécialisé pour la réception d'un neurotransmetteur du côté aval de la synapse.
Potentialisation à long terme (PLT) (*long term potentiation [LTP]*) : renforcement de l'efficacité synaptique.
Potentiel d'action (*action potential or spike*) : signal électrique propagé le long des axones (ou des fibres musculaires) et permettant le transfert d'informations d'un point à un autre du système nerveux.
Potentiel d'équilibre (*equilibrium potential*) : valeur du potentiel de membrane pour laquelle un ion donné est à l'équilibre électrochimique.
Potentiel de plaque motrice (PPM) (*end-plate potential*) : dépolarisation locale de la membrane postsynaptique d'une fibre musculaire squelettique sous l'effet de l'acétylcholine, libérée à la jonction neuromusculaire.
Potentiel de repos (*resting membrane potential*) : différence de potentiel électrique existant de part et d'autre de toutes les membranes cellulaires.
Potentiel postsynaptique (PSP) (*postsynaptic potential*) : variation locale de potentiel produite dans un neurone postsynaptique par la liaison d'un neurotransmetteur libéré par un neurone présynaptique avec les récepteurs postsynaptiques.
Potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) (*excitatory postsynaptic potential [EPSP]*) : variation du potentiel postsynaptique induite par un neurotransmetteur, qui dépolarise la cellule et augmente ainsi la probabilité que soit déclenché un potentiel d'action postsynaptique.
Potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI) (*inhibitory postsynaptic potential [IPSP]*) : variation du potentiel postsynaptique qui tend à réduire la probabilité que soit déclenché un potentiel d'action postsynaptique.
Potentiels de plaque motrice miniatures (PPMm) (*miniature end-plate potentials [MPP]*) : dépolarisations spontanées et de faible amplitude de la membrane des fibres musculaires squelettiques, provoquées par la libération spontanée de quanta d'acétylcholine (nombre de molécules d'acétylcholine contenu dans une seule vésicule).
Poursuite (*pursuit*) : à propos du regard, capacité des yeux de suivre facilement un objet en mouvement.
Présynaptique (*presynaptic*) : qualifie l'élément d'une synapse spécialisé pour la libération de neurotransmetteur ; en amont de la synapse.

Prétectum (*pretectum*) : groupe de noyaux situés à la jonction du thalamus et du mésencéphale et jouant un rôle important dans le réflexe pupillaire à la lumière en relayant les informations d'origine rétinienne vers le noyau d'Edinger-Westphal.
Processus ponctuel (*point process*) : processus caractérisé par une simple série d'événements tout-ou-rien représentables comme un point sur une ligne temporelle, comme pour les trains de potentiels d'action.
Proprioception (*proprioception*) : sensation de la position et du mouvement des différentes parties du corps.
Proximal (*proximal*) : le plus proche du point de référence.
Ptosis (*ptosis*) : chute de la paupière par parésie des releveurs des paupières.
Quatrième ventricule (*fourth ventricle*) : espace ventriculaire s'étendant entre le pont et le cervelet.
Queue-de-cheval (*cauda equina*) : ensemble des racines ventrales et dorsales s'étendant de l'extrémité caudale de la moelle épinière jusqu'à leur sortie du canal rachidien.
Racines dorsales (*dorsal roots*) : faisceaux de fibres allant des ganglions rachidiens jusqu'aux cornes dorsales de la moelle.
Racines ventrales (*ventral roots*) : ensemble de fibres nerveuses contenant les axones qui quittent la moelle par le côté ventral et qui rejoignent les différents nerfs segmentaires dont elles constituent le contingent moteur.
Radiations optiques (*optic radiations*) : partie de la capsule interne contenant les axones des neurones du corps genouillé latéral acheminant les informations visuelles jusqu'au cortex strié.
Radiculopathie (*radiculopathy*) : pathologie d'une racine le plus souvent dans le canal intervertébral lors d'un conflit discal.
Réaction d'arrêt (*reactivity to the stimuli*) : passage d'une activité corticale synchronisée à une activité corticale désynchronisée à la suite d'une stimulation.
Récepteur (*receptor*) : 1. protéine spécialisée qui, dans la membrane plasmique ou au sein d'une cellule, fixe de manière spécifique des molécules chimiques agonistes (ou antagonistes) messagers, comme les hormones ou les neurotransmetteurs, et déclenche une réponse biologique de la cellule qui exprime ce récepteur. Par exemple, les récepteurs des opioïdes, qui sont des protéines membranaires, peuvent être activés par des agonistes, exogènes (telle la morphine) ou endogènes (telles les endomorphines), ou bloqués par des antagonistes (telle la naloxone). 2. cellule sensorielle spécialisée qui détecte les stimuli environnementaux et génère des réponses neuronales par un mécanisme de transduction.
Récepteurs olfactifs (*olfactive receptors*) : neurones bipolaires de l'épithélium olfactif contenant les récepteurs des odeurs.
Réflexe myotatique (*stretch reflex*) : contraction réflexe du muscle en réponse à son étirement.
Regard (*gaze*) : mouvement coordonné des yeux et du cou.
Rétrograde (*retrograde*) : mouvement allant de l'extrémité de l'axone vers le corps cellulaire.
Rhodopsine (*rhodopsine*) : pigment photosensible des bâtonnets.
Rigidité (*rigidity*) : résistance accrue à la mobilisation passive des membres dans leur rayon de mobilité.
Rostral (*rostral*) : antérieur, du côté de la tête (du latin *rostrum* : bec d'oiseau).
Rythme circadien (*circadian rhythm*) : rythme biologique dont la période oscille entre 21 et 27 heures.
Rythme ultradien (*ultradian rhythm*) : rythme biologique dont la période est comprise entre 30 minutes et 21 heures.
Saccade (*saccade*) : à propos du regard, mouvements rapides simultanés des deux yeux dans la même direction.
Sagittal (*sagittal*) : désigne le plan antéropostérieur.
Scanographie (*scanner*) : technique d'imagerie utilisant les rayons X pour visualiser les structures biologiques, par exemple le système nerveux. Également appelé tomodensitométrie (TDM).
Scissure (*scissure*) : profonde fente du cerveau ; se distingue des sillons, moins profonds, qui séparent des replis cérébraux.
Segment externe (*external segment*) : partie des photorécepteurs formée de disques membranaires et contenant les pigments photosensibles responsables de la phototransduction.
Sensibilisation (*sensitization*) : apprentissage aboutissant au renforcement de la réponse.
Seuil (*threshold*) : seuil d'excitabilité d'un neurone : niveau du potentiel de membrane auquel est déclenché un potentiel d'action.
SNC (*CNS*) : système nerveux central.
Soma (*soma*) : corps cellulaire d'un neurone ; synonyme : périkaryon.
Somatique (*somatic*) : qui se rapporte à des parties du corps autres que les viscères.
Somatotopique (*somatotopic*) : représentation topographique des parties du corps dans le SNC.
Sommeil à ondes lentes (SOL) (*slow wave sleep [SWS]*) : sommeil lent profond correspondant aux stades 3 et 4.
Sommeil paradoxal (SP) (*rapid eyes movements [REM] sleep*) : phase de sommeil profond caractérisée par une activité EEG rapide, des mouvements oculaires rapides et une chute du tonus musculaire. C'est le sommeil du rêve.
Spasticité (*spasticity*) : résistance accrue des muscles à l'étirement lors de la mobilisation passive et active des membres.
Stéréopsie (*stereopsy*) : perception visuelle de la profondeur et du relief résultant du fait que les deux yeux voient le monde sous des angles légèrement différents.
Strie vasculaire (*stria vascularis*) : épithélium spécialisé bordant le canal cochléaire et maintenant à un niveau élevé la teneur de l'endolymphe en potassium.
Substance blanche (*white matter*) : terme général désignant les faisceaux d'axones myélinisés du système nerveux central à cause de leur aspect blanchâtre sur une coupe de tissu.
Substance gélatineuse (*substantia gelatinosa*) : région de la corne dorsale qui reçoit l'influx des fibres C véhiculant la douleur.
Substance grise (*grey matter*) : terme général s'appliquant aux régions du système nerveux central où sont regroupés des corps cellulaires de neurones. Elle forme le cortex cérébral et le cortex cérébelleux, les noyaux cérébraux et la partie centrale de la moelle.
Substance grise périaqueducale (SGPA) (*periaqueductal grey matter [PAGM]*) : région de la substance grise du tronc cérébral comprenant, entre autres, les noyaux qui participent à la modulation des sensations douloureuses.
Synapse (*synapse*) : lieu d'accolement entre deux neurones, formant une structure spécialisée dans la transmission des informations. On distingue les synapses chimiques, présentant une fente synaptique entre les membranes des deux neurones, et dans laquelle est libéré un neurotransmetteur présynaptique qui se fixe sur des récepteurs spécifiques postsynaptiques ; et les synapses électriques (jonction serrée), où les membranes sont en contact et la transmission du potentiel d'action d'un neurone à l'autre s'effectue par échanges ioniques directs au niveau de jonctions communicantes.
Syndrome d'apnées du sommeil (SAS) (*obstructive sleep apnea*) : répétition, au cours du sommeil, d'apnées de durée supérieure à 10 secondes, au moins 5 à 10 fois par heure.

Syndrome de Gelineau ou syndrome de narcolepsie-cataplexie (*narcolepsy*) : accès de sommeil paradoxal diurne (narcolepsie) associés à de brusques chutes du tonus musculaire (cataplexie).

Syndrome de Korsakoff (*Korsakoff syndrome*) : syndrome associant une amnésie antérograde et rétrograde, en rapport avec une intoxication alcoolique chronique, responsable principalement de lésions du système limbique.

Système limbique (*limbic system*) : terme désignant les structures corticales et sous-corticales intervenant dans les émotions ; les éléments les plus importants du système limbique sont le gyrus cingulaire, l'hippocampe et l'amygdale.

Système moteur (*motor system*) : terme général désignant l'ensemble des structures centrales et périphériques grâce auxquelles sont exécutés les mouvements réflexes et volontaires.

Système nerveux autonome (SNA) ou végétatif (SNV) (*autonomic nervous system [ANS]*) : ensemble formé par le système sympathique et parasympathique.

Système nerveux central (SNC) (*central nervous system [CNS]*) : ensemble des neurones contenus dans les méninges, c'est-à-dire l'encéphale et la moelle épinière.

Système nerveux parasympathique ou pΣ (*parasympathetic nervous system*) : sous-ensemble du système nerveux végétatif (ou autonome) dont l'émergence se fait en deux contingents : crânien (nerf III, VI, IX et X) et sacré (S1 à S4 principalement, occasionnellement S1 et S5).

Système nerveux périphérique (SNP) (*peripheral nervous system*) : ensemble des neurones ou des axones du système nerveux non contenus dans les méninges.

Système nerveux sympathique ou orthosympathique ou Σ (*sympathetic nervous system*) : sous-ensemble du système nerveux végétatif (ou autonome) dont l'émergence se situe au niveau des segments T1 à L2 de la moelle.

Système sensoriel (*sensory system*) : terme parfois utilisé pour désigner tous les éléments du système nerveux central et périphérique intervenant dans la sensation.

Système somesthésique (*somesthetic system*) : structures du système nerveux impliquées dans le traitement des informations sensitivo-sensorielles provenant du corps (par opposition aux informations sensorielles provenant des télécepteurs).

Tache aveugle (*blind spot*) : région de la rétine sans photorécepteurs (sortie du nerf optique) et donc « aveugle ».

Tectum (*tectum*) : terme général désignant la partie dorsale du tronc cérébral (du latin *tectum* : toit).

Tegmentum (*tegmentum*) : terme général désignant la substance grise centrale du tronc cérébral.

Télencéphale (*telencephale*) : partie la plus antérieure du cerveau, comprenant les hémisphères cérébraux ; dérive, ainsi que le diencéphale, du prosencéphale, première des vésicules du cerveau embryonnaire à trois vésicules.

Test de maintien d'éveil (*maintenance of wakefulness test [MWT]*) : test permettant d'apprécier la capacité de rester éveillé.

Test itératif de latences (TILE) (*multiple sleep latency test [MSLT]*) : mesure 4 fois dans la journée le temps mis par un sujet à s'endormir.

Tétraéthylammonium (TEA) (*tetraethylammonium*) : ammonium quaternaire bloquant sélectivement les canaux K^+ sensibles au voltage. Élimine le courant K^+ retardé dans les expériences de voltage imposé.

Tétraplégie (*tetraplegia*) : paralysie des quatre membres.

Tétrodotoxine (TTX) (*tetrodotoxin*) : alcaloïde neurotoxique trouvé en particulier chez certains poissons lunes et certains crapauds, vraisemblablement synthetisé par des bactéries, et qui bloque sélectivement les canaux Na^+ sensibles au voltage ; il permet d'éliminer sélectivement le courant précoce de Na^+ dans les expériences de voltage imposé.

Thalamus (*thalamus*) : ensemble de noyaux le plus volumineux noyau du diencéphale. Parmi ses multiples fonctions, la plus importante est de relayer vers le cortex cérébral les informations sensorielles émanant des centres inférieurs.

Tomographie par émission de positons (TEP) (*positron-emission tomography [PET]*) : technique d'imagerie fonctionnelle du cerveau.

Tonique (*tonic*) : qualifie une activité maintenue en réponse à un stimulus continu (le contraire de phasique).

Tonotopie (*tonotopy*) : disposition ordonnée des réponses préférentielles aux fréquences sonores sur l'axe d'une structure auditive.

Tractus optique (*optical tract*) : nom donné au faisceau formé par les axones des cellules ganglionnaires de la rétine entre le chiasma optique et le corps genouillé latéral du thalamus (synonyme : bandelette optique).

Transducine (*transducin*) : protéine G intervenant dans la cascade de la phototransduction.

Tremblement (*tremor*) : mouvement rythmique continu ou non de la tête et/ou des membres.

Tronc cérébral (*brainstem*) : partie de l'encéphale reliant les hémisphères cérébraux à la moelle épinière.

Vasopressine (*vasopressine*) : aussi appelée hormone antidiurétique (ADH), ou arginine vasopressine (AVP) ; neuropeptide de neuf acides aminés, agissant comme neurohormone et comme neurotransmetteur.

Ventral (*ventral*) : du côté du ventre ; le contraire de dorsal.

Ventricules (*ventricles*) : espaces de stockage et circulation du liquide céphalorachidien.

Vésicules synaptiques (*synaptic vesicles*) : structures de la terminaison axonale qui contiennent les neurotransmetteurs et libèrent leur contenu dans la synapse lors de l'arrivée du potentiel d'action.

Vigilance (*alertness*) : capacité soutenue de répondre de façon adaptée à toute stimulation issue de l'environnement.

Vision photopique (*photopic vision*) : vision qui a lieu aux niveaux élevés d'éclairement et qui ne met en jeu que les cônes. Les couleurs sont reconnues en vision photopique.

Vision scotopique (*scotopic vision*) : vision qui a lieu aux niveaux d'éclairement faible et qui ne met en jeu que les bâtonnets. Il s'agit d'une vision en niveaux de gris.

Vitesse de conduction (*conduction velocity*) : vitesse de propagation de l'influx nerveux le long d'un axone.

Voltage imposé (*patch clamp*) : technique utilisant une rétroaction électronique pour contrôler le potentiel de membrane d'une cellule tout en mesurant les courants transmembranaires qui résultent de l'ouverture et de la fermeture des canaux ioniques.

Voltage-dépendant (*voltage-gated*) : terme s'appliquant aux canaux ioniques dont l'ouverture et la fermeture sont sensibles au potentiel de membrane.

This page intentionally left blank

Index

A

Acétylcholine, 34, 77
Acides aminés, 35
– excitateurs, 116
Acoumétrie, 142
Acouphènes, 143
Adaptation d'impédance, 132
Adrénaline, 77–78, 82
Aire
– de Broca, 267
– de Wernicke, 267
– motrice
– – primaire, 217
– – supplémentaire, 217
– sensorimotrice, 221
– somatique
– – primaire, 95
– – secondaire, 96
Akinésie parkinsonienne, 215
Alerte, 84
Allodynie, 130
Alzheimer, maladie d', biomarqueurs et, 57
Amines, 34
Amnésie
– antérograde, 272, 277
– infantile, 277
– rétrograde, 272, 277
AMP (adénosine monophosphate), 35
Ampoule, 145
Amygdale, émotions et, 280
Anosmie, 186, 191
Anse de Meyer, 164
Antagonistes, molécules, 32
Aphasie
– de Broca, 268
– de Wernicke, 268
Arachnoïde, 51
Astrocyte(s), 13, 56
Ataxie
– cérébelleuse, 215
– proprioceptive, 215
Audiogramme, 142
Audition
– organes de l', 131
Autorégulation du débit sanguin cérébral, 62
Axone(s), 1–2, 7, 10, 29

B

Ballisme, 232
Bandelette olfactive latérale, 188
Barrière
– hématoencéphalique, 55
– hématoméningée, 55
– méningo-encéphalique, 56
– métabolique, 56
Brodmann, classification de, 218
Brown-Séquard, syndrome de, 95
Bruit, 47
– synaptique, 17
Bulbe olfactif, 188

C

C14*désoxyglucose, 163
Canal(ux)
– calciques, 115
– cochléaire, 133
– ioniques, 17
– – pathologies des, 23
– semi-circulaires, 145
– – efférences des, 147
– sodiques voltage-dépendants, 109
– voltage-dépendants, 16, 18, 30
Capsule, 2
Carte somatotopique, 217
Catécholamines, 34
– plasmatiques, mesure des, 85
Cellule(s)
– à opposition double, 169
– à opposition simple, 169
– à panache, 188
– amacrines, 155, 160–161
– auditive, 134
– bipolaires, 155, 159
– ciliées, 145
– – externes, 134
– – internes, 134
– complexes, 167
– de lieu, 276
– de Purkinje, 225
– de Schwann, 11
– des grains, 188
– ganglionnaires, 155, 159
– gliales, 5–14
– horizontales, 155, 160
– hypercomplexes, 167
– interplexiformes, 161
– mitrales, 186, 188
– périglomérulaires, 188
– pyramidales, 236
– simples, 166
Cérébelleux, désordres, signes cliniques des, 229
Cérébrocervelet, 226
Cerveau bilingue, 270
Cervelet, 223
Champ
– récepteur, 96, 161, 167
– tronculaire, 92
– visuel, 155, 174
– – déficits du, 177
Chiasma optique, 163
Circonvolutions, 2
Citernes, 51
Claude Bernard-Horner, syndrome de, 155
Cochlée, 132
Codage
– de population, 45, 47
– en fréquence, 45
– neuronal, 44
– temporel, 45–46
Colliculus
– inférieur, 138
– supérieur, 163
Commissure, 2
Complexe(s)
– olivaires supérieurs, 138
– synaptique, 30
Conscience, 259–266
Controlatéral, repère,
Convergence-divergence, 41
Cordons
– antérolatéraux, 93
– postérieurs, 93
Corps
– cellulaire, 9
– géniculés (genouillés)
– – latéraux, 163
– – médians, 138
Cortex
– auditif, 139
– insulaire, 281
– pariétal, 217
– prémoteur, 217
– visuel, 164
Corti
– organe de, 133–134
– tunnel de, 133–134
CPG (*central pattern generator*), 211
Crises uncinées, 191
Cycle locomoteur, 211
Cytokines, 112

D

Daltonisme, 170
Débit sanguin cérébral, 59–64
– autorégulation du, 62
– méthodes de mesure et exploration du, 63
– variations physiologiques du, 64

Débits locaux, mesure des, 63
Dendrite(s), 8, 29
Dermatome, 92
Digestion, 82
Dipôle électrique, 237
Discrimination sensitive, 98
Douleur, 103–130
– dentaire, 107
– double, 106
– évaluation clinique de la, 129
– insensibilité congénitale à la, 127
– perception de la, 104
– réactions et, 104
Dure-mère, 51
Dysautonomies, 82
Dyschromatopsies, 170
Dysgueusies, 184
Dysosmie, 191

E

Échelle
– numérique (EN), 130
– verbale simple (EVS), 130
– visuelle analogique (EVA), 130
Électrodes, 239
Électroencéphalographie, 233–248
– artéfacts, 242, 244
– interprétation de l', 241
– techniques d'enregistrement de l', 239
– variations selon l'âge de l', 243
Électrogenèse
– cérébrale, 238
– corticale, 236
Électromyographie, 196
Électro-oculographie (EOG), 174
Électrophysiologie clinique, 196
Électrorétinographie (ERG), 174
Élément
– postsynaptique, 31
– présynaptique, 30
Émotion(s), 279–282
– amygdale et, 280
– structures cérébrales impliquées dans les, 279
Endolymphe, 133, 145
Endorphines, 35
Engramme, 271, 274
Enregistrement
– bipolaire, 26
– monopolaire, 26
Épreuve
– calorique calibrée, 150
– du fauteuil tournant, 151
Équilibration, 173
Équilibre, 145
Éveil, 249

F

Faim, contrôle de la, 69
Faisceau(x), 2
– corticospinal
– – latéral, 218
– – ventral, 218
– spino-(ponto)mésencéphaliques, 122
– spinoréticulaire, 121
– spinothalamique, 120
– vestibulospinal latéral, 210
– vestibulospinal médian, 148
Fascicule médial longitudinal, 148
Fenêtre
– ovale, 131, 133
– ronde, 133
Fente synaptique, 31
Fibres
– afférentes
– – grosses, 93
– – petites, 93
– grimpantes, 225
– moussues, 225
– nerveuses, vitesse de conduction des, 25
– périphériques, catégories de, 92
Flux axoplasmique
– antérograde lent, 11
– antérograde rapide, 10
– rapide rétrograde, 11
Fond d'œil, 63, 156
Formation réticulée, 65
– activatrice ascendante (FRAA), 261
Fovéa, 155
Fovéola, 155
Fréquence
– de décharge, 45
– moyenne, 45
Froin, syndrome de, 57
Fuseau(x)
– de sommeil, 244
– neuromusculaires, 202, 203

G

GABA, 35
Ganglion(s), 2
– autonomes, 76
– de la base, 229
– spiral, 133
Gap-junctions, 40, 161
Gate control theory of pain, 124
Ghreline, 70
Glomérules, 188
Glutamate, 35, 211
Glycine, 35
GMPc (guanosine monophosphate cyclique), 158
Goût(s)
– acide, 181
– amer, 181
– bourgeons du, 180
– de base, 179
– modification du, 183
– odorat et, 183
– organe du, 179
– salé, 181
– sucré, 181
– troubles du, 184
– umami, 181
Graphesthésie, 98

H

Hélicotrème, 133
Hémiasomatognosie, 98
Hémisphères cérébraux, langage et, 269
Histamine, 34
Histogramme post- ou péristimulus, 45
Homéostasie, 65–74
Homolatéral, repère, 1
Hormone
– antidiurétique, 68
– de libération de l'hormone corticotrope, 67
– de libération de l'hormone de croissance, 68
– de libération de l'hormone de la prolactine, 68
– de libération de l'hormone gonadotrope, 67
– de libération de l'hormone thyroïdienne, 67
Huntington, maladie de, 232
Hydrocéphalie, 57
Hyperalgésie, 130
Hypersensibilité de dénervation, 78
Hypertension intracrânienne, 61
Hypnogramme, 251
Hypotension orthostatique, 75, 82
Hypothalamus, 65, 79

I

Illusions d'optique, 177
Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, 63
Impédancemétrie, 141
Inflammation, 109
– médiateurs de l', 110
– neurogène, 110
Inhibition
– antagoniste, 42
– latérale, 42
– présynaptique, 39
– réciproque, 205
– récurrente, 42
Innervation réciproque, 197, 200
Insensibilité congénitale à la douleur, 127
Intervalles inter-*spikes*, 45
Iodopsine, 157
Ipsilatéral, repère, 1

J

Jonctions *gap*. *Voir Gap junctions*

K

Kallmann-Mortier, syndrome de, 191
Kety-Schmidt, méthode de, 63
Kinesthésie, 97
Kinines, 110
Kinocilium, 145
Klüver-Bucy, syndrome de, 281
Korsakoff, syndrome de, 272

L

Lamproie, 211
Langage, 267–270
– voies dorsale et ventrale du, 269
Latences des ondes, 101

Lemnisque, 2
– latéral, 138
Ligament spiral, 133
Liquide céphalorachidien, 49–58
Lobes, 2
Locomotion, 211–216
Locus cœruleus, 2
Lumière, 153
– réponse électrique à la, 158

M

Mach, effet, 161
Maladies démyélinisantes, 27
Marche, 211
– analyse quantifiée de la, 215
Mécanorécepteur(s)
– de Meissner, 90
– de Merkel, 91
– de Pacini, 90
– de Ruffini, 91
Médullosurrénale, 77
Mélatonine, 253
Membrane
– basilaire, 133–134
– tectoriale, 134
– vestibulaire de Reissner, 133
Mémoire, 271–278
– à court terme, 271
– à long terme, 271
– de travail, 271
– déclarative, 272
– émotionnelle, 281
– émotions et, 273
– épisodique, 272
– non déclarative, 272
– procédurale, 272
– sommeil et, 277
Mémorisation, 274
Méninges, 51
Microélectrode
– extracellulaire, 26
– intracellulaire, 26
Microfilament(s), 9
Microglie, 13
Microtubule(s), 9
Miction, 79
Mnésiques, processus, dysfonctionnement des structures cérébrales et, 272
Motoneurone(s)
– alpha, 202
– gamma, 202
– spinal, 195
Motricité, 193–198
– niveaux de contrôle de la, 197
– oculaire intrinsèque, 83
– volontaire, 217–232
Mouvements volontaires, 217
Muscle(s)
– agonistes, 195, 201
– antagonistes, 195, 201
– détrusor, 79
– lisses, 76
– stapédien, 132
Myasthénies, 196
Mydriase, 83
Myéline, 11
Myélinisation, 11
Myopathies, 196
Myosis, 83

N

Nage, 211
Néocortex, 236
Nerf(s), 2
– périphérique, 92
– vestibulocochléaire, 145
Neurobiologie numérique,
Neurofeedback, 246
Neurofilament(s), 9
Neurohormones, 67
Neuromodulation, 39
Neurone(s), 2, 5–14, 96
– autorythmiques, 22
– élémentaires, circuits de, 42
– enregistrement de l'activité électrique des, 26
– entériques, 77
– fonctionnement du, 15–28
– olfactifs, 186
– pacemakers, 48
– postganglionnaires, 76–77
– préganglionnaires, 76–77
– spinaux impliqués dans la nociception, 123
Neuronopathies, 196
Neuropathies, 196
– héréditaires sensitives et autonomiques (NHSA), 128
Neuropeptide(s), 35
– Y, 69
Neurotransmetteur(s), 29
– du bulbe olfactif, 189
– synthèse et libération, 34
Neurotransmission, 35
Neurotrophines, 113
NGF (*nerve growth factor*), 11
Nocicepteur(s)
– non peptidergiques, 107
– peptidergiques, 107
– polymodaux, 105
– silencieux, 110
Nociception, 103–130
– mécanismes cérébraux impliqués dans la, 122
– mécanismes périphériques impliqués dans la, 105
– mécanismes spinaux impliqués dans la, 114
Nociceptives, stimulation, 104
Nœud de Ranvier, 12
Noradrénaline, 77
Noyau(x), 2
– cochléaire, 137–138
– du faisceau solitaire, 65
– du lemnisque latéral, 138
– fastigial, 226
– globulaires et emboliformes, 226
– rouge, 226
– ventral postérolatéral, 95
– ventral postéromédian, 95
– vestibulaires, 148
Nystagmus postrotatoire, 149

O

OBP (*odorant binding proteins*), 186
Ocytocine, 68
Œil, 153
Olfaction, 185
– pathologies de l', 191
– variations physiologiques de l', 189
Oligodendrocyte(s), 12, 14
Opioïdes, 113
Optique oculaire, 154
Oreille
– externe, 132
– interne, 132
– moyenne, 132
Orthostatisme, 64
Osselets, 132
Oto-émissions, 137
– acoustiques provoquées, 141
Otolithes, 146
Oubli, 277

P

Pallesthésie, 98
Papilles
– folliées, 181
– fungiformes, 180
– invaginées, 181
Paralysie périodique hyperkaliémique, 23
Parkinson, maladie de, 232
Patch-clamp, 35
Peptides, 35, 113, 117
Perception, 89
Périlymphe, 133, 145
Période réfractaire
– absolue, 20
– relative, 20
Petit mal épileptique, 23
Phéromones, 190
Photopigment, 157
Photorécepteurs, 155–156
Pie-mère, 51
Plasticité, 11
– de l'activité neuronale, 118
– synaptique, 38
Plexus choroïdes, 52–53
Plongée, 82
Poids, contrôle du, 69
Pompe Na^+/K^+-ATPase, 17
Ponction lombaire, 56
Portillon, 43
Posture, 207–210
– antigravitaire, 208
Potentialisation à long terme, 38, 274
Potentiel(s)
– d'action, 18–19
– – décours temporel du, 20
– – genèse du, 20
– – propagation du, 24
– d'unité motrice, 196
– de repos, 15
– – variations du, 17
– évoqué
– – auditif, 141
– – somesthésique, 99
– – visuel, 175

– infraliminaire, 19
– postsynaptique, 18
– – excitateur, 19, 31
– – inhibiteur, 19, 31
– supraliminaire, 19
Poursuite, 172
Préhension forcée, 220
Pression intracrânienne, 61
Processus ponctuel, 45
Prolactine, 68
Proprioception, 97
Prostanoïdes, 112
Protéases, 113
Protéine(s)
– de liaison odorantes, 186
– G, 39
Psychophysique, 90

Q

QSART (*quantitative sudomotor axon reflex*), 86
Queckenstedt-Stookey, signe de, 55–56

R

Rampe
– tympanique, 133
– vestibulaire, 133
Rapportabilité, 261
Récepteur(s), 90
– à l'acidité, 109
– adrénergiques, 113
– AMPA/kaïnate, 113
– articulaires et musculaires, 91
– au GABA, 36
– au glutamate, 37
– canaux, 35
– couplés aux protéines G, 39
– élémentaires, 108
– ionotropiques, 31
– métabotropiques, 31, 34
– nicotinique, 35
– NMDA, 113
– olfactif, 185
– présynaptiques, 115
– purinergiques, 109
– vanilloïdes, 108
– vestibulaires, 145
Réflexe(s), 79
– archaïque automatique de marche, 212
– de flexion et d'extension croisée, 200
– extéroceptifs, 119
– myotatique, 200, 207
– ostéotendineux, 201
– photomoteur, 83
– spinaux, 199–206
– vestibulo-oculaire, 149
– vestibulospinal, 210
Regard, 172
Régénération axonale, 11
Réponse
– monosynaptique, 200
– polysynaptique, 200
Réseaux de neurones
– aléatoires, 43
– dynamiques, 44
– formels, 44
– ordonnés, 43
– partagés, 44
Rétine, 65, 155
Rétinotopie, 164
Rétroaction positive, 43
Rexed, couches de, 93
Rhodopsine, 157
Rigidité de décérébration, 207
Rythmes, 47

S

Saccades, 173
Saccule, 145
Schizophrénie, 64
Scintigraphie cardiaque au [^{123}I] MIBG, 85
Scissures, 2
Sclérose en plaques, 27
Sensibilité
– douloureuse cutanée, 130
– examen clinique de la, 96
– extéroceptive, 89
– intéroceptive, 89
– proprioceptive, 89
– superficielle, 96
– vibratoire, 98
Seuil
– de décharge, 18
– de détection d'une odeur, 191
– de sensation, 90
– liminaire, 18
Site récepteur, 31
Soif
– contrôle de la, 70
– hypovolémique, 71
– osmotique, 71
Soma, 7, 9
Somatognosie, 98
Somatostatine, 68
Somesthésie, 87–102
Sommation
– spatiale, 19
– temporelle, 19
Sommeil, 249–258
– enregistrement du, 249
– fonctions du, 258
– lent, 249
– mécanismes neuraux du, 255
– mémoire et, 277
– modifications physiologiques au cours du, 252
– paradoxal, 251
– régulation circadienne du, 253
– régulation homéostasique du, 253
– stades du, 249
Sons, 131
– localisation des, 141
– transduction des, 135
Souffrance, 103
Spinocervelet, 226
Stéréognosie, 98
Stress, 103
Strie vasculaire, 133
Substance
– blanche, 2
– grise, 2
Surdité, 143
Synapse(s), 29–40
– à ruban, 161
– électrotoniques, 40
Synchronisation de l'horloge circadienne, 173
Syndrome pyramidal, 206, 210
Système
– auditif, 131–144
– – fonctions non auditives du, 140
– ergodique, 46
– extralemniscal, 93
– fusimoteur, 202
– gustatif, 179–184
– lemniscal, 93
– limbique, 189
– moteur, 195
– nerveux
– – parasympathique cardiaque, 80
– – sympathique cardiaque, 81
– nerveux autonome, 75–86
– – explorations fonctionnelles, 84
– – orthosympathique, 76
– – parasympathique, 76
– nerveux central, 1–2
– nerveux périphérique, 1–2
– olfactif, 185–192
– otolithique, exploration du, 151
– réticulaire
– – bulbaire, 208
– – mésencéphalique, 208
– sensoriel, 195
– thalamocortical, 95
– vestibulaire, 145–152
– – efférences des, 147
– visuel, 153–178
– – fonctions non visuelles du, 173

T

Tache
– aveugle, 156
– jaune, 155
Température corporelle, contrôle de la, 71
TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*), 124
Test
– de Fukuda, 151
– de Rinne, 142
– de Wada, 267
– de Weber, 142
– olfactif de niveau central, 191
Théorie
– du portillon médullaire, 124
– non spécifiste, 90
– spécifiste, 90
Thermogenèse, 73
Thermolyse, 73
Thermorécepteur(s), 71, 91
– centraux, 73
– périphériques, 73
Thermorégulation aiguë
– au chaud, 73
– au froid, 73
Tissu cardiaque, 76

Tomographie
– par cohérence optique (OCT), 174
– par émission de positons (TEP), 63
Tonotopie, 136
Tonus musculaire, 210
Tracé
– myogène, 196
– neurogène, 196
Transduction, 90, 137
– goût, 181
– olfaction, 187
– vision, 158
Trompe d'Eustache, 132
Tubercules quadrijumeaux antérieurs, 163
Tumeurs cérébrales, liquide céphalorachidien et, 56
Tympan, 131

U

Unités motrices, 195
Utricule, 145

V

Valsalva, manœuvre de
– fonction parasympathique cardiaque et, 84
– fonction parasympathique noradrénergique vasomotrice et, 85
Vasomotricité, 82
Vasopressine, 68
Vertige, 151
Vésicule(s), 31
Vestibule, 145
– exploration du, 150
Vestibulocervelet, 225
Vidéonystagmographie, 151
Vision
– achromatique, 156
– chromatique, 156
– des couleurs, 169
– photopique, 156
– scotopique, 156
Vitesse de conduction
– nerveuse, 26
– sensitive, 99
Voie, 2
– ascendante
– – antérolatérale, 93
– directe, 159
– efférente, 76
– indirecte, 160
– oculocéphalogyre, 149
– *OFF*, 161
– olfactive centrale, 189
– *ON*, 161
– réticulospinale, 210
– visuelle, 163

W

Wallenberg, syndrome de, 151

X

Xantochromique, liquide céphalorachidien, 57

Elsevier Masson S.A.S.
65, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux cedex

Dépôt légal : septembre 2019

Composition : SPI

Imprimé en Italie par Printer Trento